

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Alain MAUREL

Né le 12 février 1936, à Paris

N°
490

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 1963

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

NITRO-5 HYDROXY-8 QUINOLÉINE

**et son application au traitement
des affections colitiques avec diarrhée**

Président : Monsieur DE GENNES, Professeur

IMPRIMERIE GUILLEMOT & DE LAMOTHE

11, RUE CAIL, PARIS, X^e

1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153701_0083

Nom du Candidat : MAUREL

Prénoms : ALAIN

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque.)

1

MAUREL (Alain). — Contribution à l'étude de la nitro-5 hydroxy-8 quinoléine et son application au traitement des affections colitiques avec diarrhée. — Paris, Imp. Guillemot et de Lamothe, 1963, in-8°, 76 p. (Thèse méd. [État], Paris, 1963, n°).

2

MAUREL (Alain). — Contribution à l'étude de la nitro-5 hydroxy-8 quinoléine et son application au traitement des affections colitiques avec diarrhée. — Paris, Imp. Guillemot et de Lamothe, 1963, in-8°, 76 p. (Thèse méd. [État], Paris, 1963, n°).

3

MAUREL (Alain). — Contribution à l'étude de la nitro-5 hydroxy-8 quinoléine et son application au traitement des affections colitiques avec diarrhée. — Paris, Imp. Guillemot et de Lamothe, 1963, in-8°, 76 p. (Thèse méd. [État], Paris, 1963, n°).

4

MAUREL (Alain) — Contribution à l'étude de la nitro-5 hydroxy-8 quinoléine et son application au traitement des affections colitiques avec diarrhée. — Paris, Imp. Guillemot et de Lamothe, 1963, in-8°, 76 p. (Thèse méd. [État], Paris, 1963, n°).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
NITRO-5 HYDROXY-8 QUINOLÉINE

**et son application au traitement
des affections colitiques avec diarrhée**

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Alain MAUREL

Né le 12 février 1936, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 1963

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

NITRO-5 HYDROXY-8 QUINOLÉINE

**et son application au traitement
des affections colitiques avec diarrhée**

Président : Monsieur DE GENNES, Professeur

IMPRIMERIE GUILLEMOT & DE LAMOTHE

11, RUE CAIL, PARIS, X^e

1963

A MA FAMILLE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN DE GENNES
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE PROPÉDEUTIQUE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR,

*Qui me fit le grand honneur de bien
vouloir présider cette thèse.*

A TOUS CEUX QUI ONT COLLABORÉ A CE TRAVAIL

...Avec tous mes remerciements.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUE-JOUL (P.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONCUEY (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLÉRY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHET (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN

M. Léon BINET, Membre de l'Institut.

1 ^{er} ASSESSEUR	{	Gaston CORDIER
2 ^e ASSESSEUR	{	Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

MM.

a) *Professeurs titulaires :*

Anatomie	DELMAS (A.).
Anatomie pathologique	DELARUE (J.).
Anesthésiologie	BAUMANN (J.).
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.).
	SCHAPIRA (G.).
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.).
Biologie médicale	FAUVERT (R.).
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.).
Embryologie	TUCHMANN (H.).
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.).
Histologie	GIROUD (A.).
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.).
Médecine du travail	DESOILLE (H.).
Médecine légale	DEROBERT (L.).
Microbiologie (Bactériologie et virologie).	FASQUELLE (R.).
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.).
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.).
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.).
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.).
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.).
Pharmacologie	CHEYMOL (J.).
Physiologie	BINET (L.).
	BARGETON (D.).
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.).
Physique médicale	DOGNON (A.).
	DJOURNO (A.).
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Technique chirurgicale et Chirurgie expé- rimentale	CAUCHOIX (J.).
Thérapeutique	CONTE (M.).
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.).

b) *Professeurs à titre personnel :*

Biochimie médicale	}	DESCREZ (P.).
Biologie médicale		POLONOVSKI (J.).
Hygiène et médecine préventive		BOURLIÈRE (F.).
Pharmacologie		DEPARIS (M.).
Physiologie		LÉVY (Mlle J.).
Physique médicale		PARROT (J.).
		KELLERSHOHN (L.).

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) *Professeurs titulaires :*

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		MM.	REDON (H.).
Clinique cardiologique (Broussais)			SOULIÉ (P.).
Cliniques chirurgicales	Beaujon		LORTAT-JACOB (J.-L.).
	Cochin		LEGER (L.).
	Cochin		ABOULKER (P.).
	Hôtel-Dieu		PATEL (J.).
	Pitié		CORDIER (G.).
	Saint-Antoine		GOSSET (J.).
	Salpêtrière		SICARD (A.).
	Tenon		OLIVIER (Cl.).
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)			FÈVRE (M.).
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)			MERLE d'AUBIGNÉ (R.).
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)			GAUDART d'ALLAINES (F. de).
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)			MATHEY (J.).
Clinique endocrinologique (Pitié)			DECOURT (J.).
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)			LAMY (M.).
Clinique gynécologique (Broca)			HUGUIER (J.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)			DEGOS (R.).
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)			CATHALA (J.).
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)			MOLLARET (P.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)			DELAY (J.).
Clinique des maladies métaboliques (Necker)			HAMBURGER (J.).
Clinique des maladies du sang (Broussais)			MARCHAL (G.).
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)			CASTAIGNE (P.).
Cliniques médicales	Boucicaut		MILLIEZ (P.).
	Broussais		LENÈGRE (J.).
	Cochin		JUSTIN-BESANÇON (L.).
	Cochin		BROUET (G.).
	Hôtel-Dieu		BARIÉTY (M.).
	Lariboisière		SÈZE (S. de).
	Pitié		DREYFUS (G.).
	Saint-Antoine		KOURILSKY (R.).
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)			DEBRAY (C.).

Clinique médicale propédeutique (Brous-
sais)
 Clinique médico-sociale du diabète sucré
 et des maladies de la nutrition (Hôtel-
 Dieu)
 Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)
 Clinique neurologique (Salpêtrière)
 Cliniques obstétricales { Baudelocque
 Foch (Suresnes).
 Clinique obstétricale et gynécologique
 (Port-Royal)
 Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ...
 Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribo-
 sière)
 Clinique de pédiatrie et de puériculture
 (Saint-Vincent-de-Paul)
 Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-
 Malades)
 Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec).
 Clinique de neuro-psychiatrie infantile
 (Salpêtrière)
 Clinique de rhumatologie médicale et
 sociale (Cochin)
 Clinique stomatologique (Pitié)
 Clinique thérapeutique chirurgicale (Vau-
 girard)
 Clinique thérapeutique médicale (Saint-
 Antoine)
 Clinique toxicologique
 Clinique chirurgicale orthopédique et
 traumatologique
 Séméiologie médicale
 Séméiologie et clinique chirurgicales
 Clinique urologique (Necker)
 Hygiène et clinique de la première enfance
 (Trousseau)

MM.

GENNES (L. de).

DEROT (M.).

DAVID (M.).

GARCIN (R.).

LACOMME (M.).

MERGER (R.).

VARANGOT (J.).

RENARD (G.).

AUBRY (M.).

LELONG (M.).

MARIE (J.).

BERNARD (E.).

MICHAUX (L.).

COSTE (F.).

DECHAUME (M.).

ROUX (M.).

LEMAIRE (A.).

GAULTIER (M.).

PADOVANI (P.).

DOMART (A.).

POILLEUX (F.).

COUVELAIRE (R.).

TURPIN (R.).

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{	BOUR (H.).
		LHERMITTE (F.).
		PEQUIGNOT (H.).

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

MM.

Anatomie	{	CABROL (C.).
		COUINAUD (C.).
		GILLOT (C.).
		OLIVIER (G.).
		pr. s. ch.

MM.

	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.). CHOMETTE (G.). GOUYGOU (Ch.) m. conf. NEZELOFF (Ch.). ORCEL (L.). PAILLAS (J.).
Anatomie pathologique	
Anesthésiologie	KERN (E.). VOURC'H (G.).
Bactériologie	BARBIER (P.). pr. s. ch. CHRISTOL (D.). LE MINOR (L.). TOURNIER (P.).
Biochimie médicale	BAULIEU (Et.) m. conf. BOURILLON (R.). CARTIER (P.). DREYFUS (J.-Cl.). GONNARD (P.). KRUH (J.). JEROME (H.).
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	PLAS (F.).
Carcinologie	BOIRON (M.). DENOIX (P.). MATHÉ (G.). SELIGMANN (M.).
Dermato-syphiligraphie	CIVATTE (J.). DUPERRAT (B.).
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.).
Hématologie	BESSIS (M.). BILSKI-PASQUIER (G.). DAUSSET (J.). DUHAMEL (G.).
Histologie	GOUJARD (R.), Pr. s. ch. MAROIS (M.). RACADOT (J.).
Hydrologie	BESANÇON (F.). CORNET (A.).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.). CORRE-HURST (M ^{me} L.). SAPIN-JALOUSTRE (H.).
Maladies infectieuses	BASTIN (R.), pr. s. ch. DUPONT (V.).
Médecine légale	FOURNIER (E.). GUENIOT (M.). HADENGUE (A.).
Médecine du travail	ALBAHARY (C.).
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.).
Neurologie	LAPRESLE (J.).

MM.

Obstétrique	{	GRANJON (A.).
		HERVET (E.).
		LE LORIER (G.).
		LEVY (J.).
		MORIN (P.).
		MUSSET (R.).
		ROBEY (M.).
		SENEZE (J.).
		SUREAU (C.).
		THOYER-ROZAT (J.).
Ophtalmologie	{	BRÉGEAT (P.).
		DUBOIS (A.).
		SARAUX (H.).
Orthopédie	{	JUDET (R.).
		MEARY (R.).
		POSTEL (M.).
		RAMADIER (J.).
Oto-rhino-laryngologie	{	DEBAIN (J.).
		PIALOUX (P.).
Parasitologie	{	GOLVAN (Y.).
		LAPIERRE (J.).
Pathologie chirurgicale	{	BARCAT (J.).
		BINET (J.-P.).
		CERBONNET (G.).
		CHATELIN (C.-L.).
		DUBOST (Ch.).
		DUBOST (Cl.).
		FAUREL (J.).
		FLABEAU (F.).
		GARBAY (M.).
		GARNIER (H.).
		(Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES
		GERMAIN (A.).
		LATASTE (J.).
		LOYGUE (J.).
		MERCADIER (M.).
		NATALI (J.).
		PELLERIN (D.).
		PERROTIN (J.).
Pathologie exotique	{	ROBERT (H.).
		THOMERET (G.).
		SCHNEIDER (J.).
Pathologie expérimentale	{	BENHAMOU (J.-P.).
		BERTHAUX (P.).
		BOIVIN (P.).
		CROSNIER (J.).
		HARTMANN (L.).
		LÉPER (J.), Pr. s. ch.
		MAURICE (J.).
		MIKOL (Cl.).
		RICHTER (G.).

MM.

	AUSSANNAIRE (M.).
	BOUVIER (J.).
	BOUVRAIN (Y.).
	BRICAIRE (H.).
	BRISAUD (H.).
	BROCARD (H.).
	BUGE (A.).
	CATINAT (J.).
	CHRÉTIEN (J.).
	COBLENTZ (B.).
	CONTAMIN (F.).
	COURY (C.).
	ETIENNE (J.-P.).
Pathologie médicale	FREZAL (J.).
	Fritel (D.).
	HENNEQUET (A.).
	HIMBERT (J.).
	HOUSSET (E.).
	LAROCHE (Cl.).
	LESOBRE (R.).
	LEVEQUE (B.).
	MACREZ (C.).
	MOREAU (L.).
	NICK (J.).
	ROYER (P.).
	TOURNEUR (R.).
	WOLFROMM (R.).
	LAFOURCADE (J.).
	LEPERCQ (G.).
Pédiatrie-Puériculture	MANDE (R.).
	MOZZICONACCI (P.).
	POLONOVSKI (C.).
	ROSSIER (A.).
	VIALATTE (J.).
Pharmacologie	BOISSIER (J.).
	LECHAT (P.).
	BARRES (G.).
	DEJOURS (P.).
	pr. s. ch.
Physiologie	DURAND (J.).
	GIRARD m. conf.
	HUGELIN (A.).
	SCHERRER (J.).
	CHANTEUR (J.).
	GOUCEROT (L.), m. conf.
	pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.), m. conf.
	MILHAUD (G.).
	PELLERIN (P.).
	ROUCAYROL (J.-Cl.).
	TUBIANA (M.), m. conf.
	KREIS (B.).
Pneumo-ptisiologie	MEYER (A.).
	RENAULT (P.).
Psychiatrie	PICHOT (P.).
	DENIKER (P.).
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.).
	FLAVIGNY (H.).

MM.

Rhumatologie	DELBARRE (F.). pr. s. ch.
Stomatologie	{ CERNEA (P.). CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.).
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.). MARCHE (J.). AUVERT (J.).
Urologie	{ MOULONGUET (A.). QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie	DEBEYRE (J.).
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.).
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.). RAMBERT (P.). TIEFFRY (S.).
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.). MAYER (M.). DESIGNES (P.).
Clinique ophtalmologique	{ OFFRET (G.). LAPLANE (R.).
Clinique pédiatrique et puériculture	BARUK (H.).
Clinique psychiatrique	KUSS (R.).
Clinique urologique	

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), pr. s. ch.
V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE {	BOLTANSKI (E.). LAUNAY (C.).
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.).
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. {	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Dr HAHN (A.).
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.)., LE NOIR (G.). QUIÉVREUX (E.).
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.). FORGET (F.). Mlle LAURENT (H.).

INTRODUCTION

Scribendi recte sapere est et principium et fons.

HORACE, *Art poétique*, v. 309.

Le xvii^e siècle fut dans l'histoire de la thérapeutique une étape importante, car il vit la naissance, non sans difficultés, d'un chapitre important : celui de la chimiothérapie. De 1566 à 1666, en effet, une véritable guerre de cent ans éclata entre deux doctrines, celle des « galénistes » contre celle des « spagiristes », partisans de la chimiothérapie, à propos de l'admission de l'antimoine, premier produit chimique dans l'arsenal de la thérapeutique interne.

Ce fut Théophraste Bombast von Hohenheim, plus connu sous le nom de Paracelse, qui porta la première estocade. Pour ce grand pourfendeur des théories d'Hippocrate et de Galien, la médecine n'avait, jusqu'alors, fait que cheminer dans des sentiers obscurs et sans issue. « Vous qui croyez tout savoir, proclame-t-il, vous ne savez rien. Vous voulez prescrire des médicaments et vous ignorez l'art de les préparer. La chimie nous donne la solution de tous les problèmes de la physiologie, de la pathologie et de la thérapeutique. En dehors de la chimie, vous tâtonnez dans les ténèbres. »

Bien entendu, les défenseurs de la médecine traditionnelle s'insurgent contre de telles innovations. Pour eux, la maladie étant la manifestation de la lutte de l'organisme contre ses ennemis, il importe non de la combattre aveuglément,

mais d'attendre la « coction » des humeurs, pour aider la nature à les éliminer. Il suffit, par conséquent, d'éviter tout médicament « contrariant » et de prescrire, le moment venu, quelques drogues élémentaires, auxquelles on se contentera d'ajouter, si besoin est, quelques saignées ou lavements purgatifs. Leurs adversaires s'obstinent, quant à eux, à affirmer qu'il faut, au contraire, amener le malade à rejeter, au plus tôt, la « matière malsaine » et que, pour y parvenir, le médecin ne doit reculer devant aucune audace. Dès lors, les positions sont prises et une lutte farouche aux épisodes multiples s'engage.

En août 1556, première défaite des attaquants, la Faculté décrétant que l'antimoine est un poison. En 1603, Duchesne, médecin de Henri IV, fait l'apologie de la chimiothérapie ; la Faculté censure son œuvre et, pour consolider leur victoire, les Parisiens créent une commission pour la rédaction du « Codex pharmaceutique » ou « Antidotaire ». Il paraît en 1638. Mais, scandale ! l'antimoine y figure en bonne place. La lutte reprend. Formé à Montpellier, toléré à Paris du fait de son titre de médecin de Louis XIII, Théophraste Renaudot se déclare adepte convaincu de la chimiothérapie, ce qui lui vaut, en 1641, d'être condamné à cesser toute activité médicale.

Mais en 1658, Louis XIV, âgé de vingt ans, tombe malade au cours de la campagne des Flandres. Du Saussoy, médecin d'Abbeville, préconise l'antimoine malgré l'avis contraire de la Faculté et assure la guérison. Coup de grâce, la Faculté délibère et admet la valeur de ce produit chimique. Le 10 avril 1666, le Parlement autorise l'usage de l'antimoine. Ainsi, la chimiothérapie, jusqu'alors combattue, a acquis droit de cité et au fil des années son développement et son influence iront sans cesse croissant. A l'heure actuelle le chimiste, jonglant avec atomes — radicaux — valences — chaînes — cycles..., met à la disposition du thérapeute des familles entières de produits, dont il devra s'efforcer d'extraire le médicament à la fois le plus efficace et le moins toxique.

Parmi les hétérocycles, le noyau de la quinoléine occupe une place marquante en chimie thérapeutique, que ce soit les alcaloïdes du quinquina : quinidine, cinchonine, cupréine,

les anesthésiques locaux de synthèse tels que percaïne, les antipaludéens amidino-4 et amidino-8 quinoléine, enfin un bactéricide l'hydroxy-8 quinoléine et ses dérivés ; et c'est l'action thérapeutique, sur les syndromes colitiques avec diarrhée, du dérivé nitré en position 5 de l'hydroxy-8 quinoléine que nous allons examiner au cours de ce travail.

Après quelques mots d'historique, nous étudierons donc successivement les caractères chimiques du produit, son action bactériologique, sa tolérance et ses résultats cliniques.



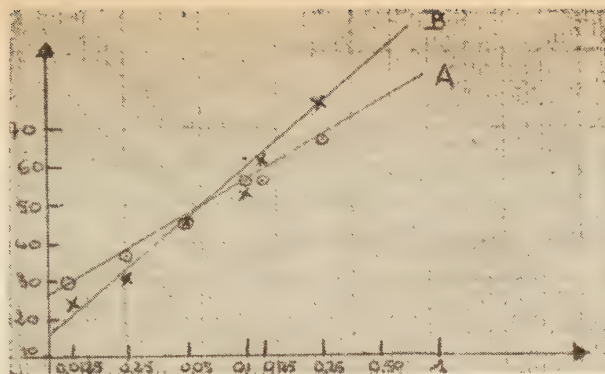
HISTORIQUE

Bien que, préparé, la première fois, par Skraup, Bedall et Fischer à la fin de 1870, ce ne fut qu'en 1926, quand Berg et Hahn entreprirent leurs recherches fondamentales, que le potentiel de l'hydroxy-8 quinoléine fut pleinement réalisé. C'est à Berg que l'on doit le premier ouvrage entièrement consacré à ce produit [1], publié en 1933. Depuis, de nombreux articles ont paru dans différents journaux scientifiques, tels que *The Journal of the Chemical Society*, *The Analyst*, *The Journal of the American Chemical Society*, *Analytica Chemica Acta*. En 1954, Hollingshead, dans *Oxine and its Derivatives*, ouvrage très complet, fit le point de toutes les recherches concernant ce corps [2]. Il nous apprend que, bien qu'entrevue aux environs de 1900, l'action fongistatique et bactériostatique de certains dérivés de l'hydroxy-8 quinoléine ne fut considérée avec intérêt que relativement récemment, en particulier son dérivé nitré en position 5 qui aurait été rapporté la première fois par Lippmann et Fleissner en 1888. Il a été montré que, si la quinoléine et ses dérivés chlorés — nitrés — aminés — alkylés ou sulfonés sont dénués de toute action bactériostatique, l'introduction d'un groupement « hydroxyl », dans le noyau de la quinoléine, lui confère une importante activité aussi bien bactériostatique que fongistatique. La 8-hydroxy quinoléine a toujours été rapportée comme étant la plus active parmi les sept isomères hydroxylés [5-6].

Nous avons étudié la concentration minimale inhibitrice en $\mu\text{g/ml}$ des principaux dérivés de l'hydroxy-8 quinoléine sur quelques germes courants.

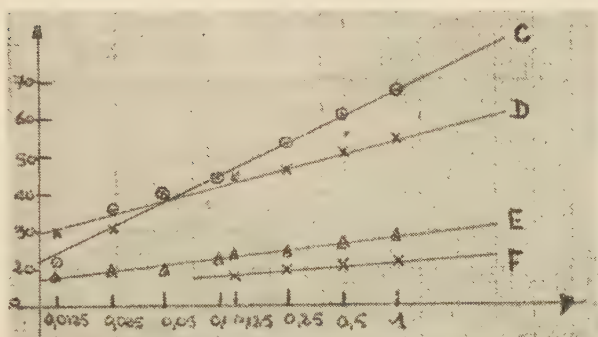
SUBSTANCES TESTÉES	ACTIVITÉS SUR LES GERMES SUIVANTS EN μ G/ML							
	Pyocya- nique	Staphylo. albus	Staphylo. aureus	Strepto. hemolyti.	Strepto. paratyph. A	Strepto. paratyph. B	E. coli	Proteus
8-hydroxy quinoléine	> 100	5	10	10	50	50	50	100
5-chloro 7-iodo 8-hydroxy quinoléine	> 100	10	10	10	50	20	50	150
5-nitro 8-hydroxy quinoléine	40	5	1	5	1,75	2	4	2,5
7-bromo 5-nitro 8-hydroxy quinoléine	> 100	2	2	20	5	7	10	100
7-chloro 5-nitro 8-hydroxy quinoléine	> 100	2	2	25	5	5	10	75
7-iodo 5-nitro 8-hydroxy quinoléine	> 100	2,5	2	20	5	5	10	100
thiosemicarbazone de l'acétyl-5 hydroxy-8 quino- léine	> 100	25	20	15	10	10	20	50
semicarbazone de l'acétyl-5 hydroxy-8 quino- léine	> 100	20	15	20	50	50	50	12
chlorhydrate de l'acétyl-5 hydroxy-8 quinoléine. (nitro-4'-amilidène acétyl)-5 hydroxy-8 quinoléine.	> 100	10	10	20	40	35	40	50
dinitro-5 7-hydroxy-8 quinoléine	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
(nitro-4'-benzène azo)-5 hydroxy-8 quinoléine ...	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	20
	> 100	75	75	60	30	30	25	12

DIAM. D'INHIBITION (mm)



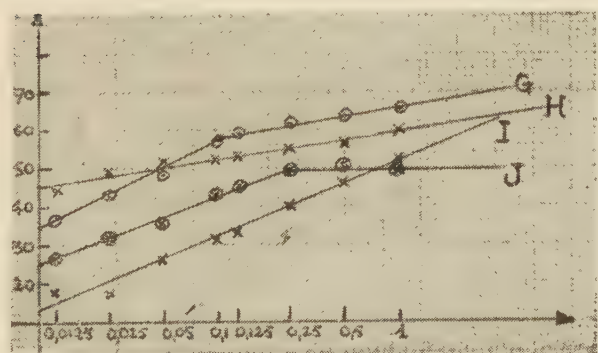
CONCENTRATION LOG %

DIAM. D'INHIBITION (mm)



CONCENTRATION LOG %

DIAM. D'INHIBITION (mm)



CONCENTRATION LOG %

Courbes de l'action fongicide de quelques dérivés de l'hydroxy-8 quinoléine à concentrations croissantes sur *Aspergillus niger*.

- A 8-hydroxy quinoléine ;
- B 8-acétoxy quinoléine ;
- C 5-acétyl 8-hydroxy quinoléine ;
- D 5-éthyl 8-hydroxy quinoléine ;
- E 5,7-dichloro 2-méthyl 8-hydroxy Q ;
- F 5-chloro 7-iodo 8-hydroxy Q ;
- G 5-formyl 8-hydroxy Q ;
- H 5-nitro 8-hydroxy Q ;
- I 7-bromo 5-nitro 8-hydroxy Q ;
- J 7-bromo 5-formyl hydroxy Q.

Sur ce tableau comparatif, où ne figurent d'ailleurs que les dérivés ayant une action bactériologique non négligeable, nous voyons que l'introduction d'un groupement nitré en position 5 confère à l'hydroxy-8 quinoléine une importante activité bactériologique et que c'est ce dérivé qui donne les résultats les plus favorables, aussi constants qu'étendus.

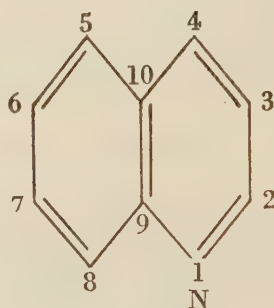
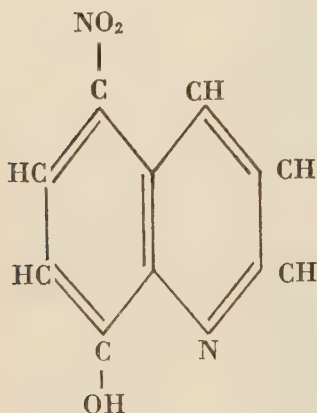
De même si nous comparons les courbes du diamètre de la zone d'inhibition d'une culture d'*Aspergillus niger* en fonction du log du pourcentage de concentration des dérivés les plus actifs de l'hydroxy-8 quinoléine, nous voyons par la droite H, que c'est la N 5 H 8 Q qui donne le plus grand diamètre d'inhibition pour la plus faible concentration en principe actif.

Ainsi, parmi tous les dérivés de l'hydroxy-8 quinoléine, c'est le dérivé nitré en position 5 qui possède l'action bactériostatique et fongicide la plus importante. C'est donc ce corps que nous allons étudier.

CARACTÉRISTIQUES CHIMIQUES

FORMULE.

La nitro-5 hydroxy-8 quinoléine (N5 H8 Q) répond à la
 formule brute $C_9 H_6 O_3 N_2$
 et à la formule développée



Noyau de la quinoléine.

POIDS MOLÉCULAIRE.

190,15

COMPOSITION CENTÉSIMALE.

C 56,8
 H 3,16
 O 25,29
 N 14,733

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.

Poudre jaune, microcristalline, légèrement soluble dans l'eau, soluble dans les bases, soluble à froid dans l'acide acétique et à chaud dans l'acide chlorhydrique.

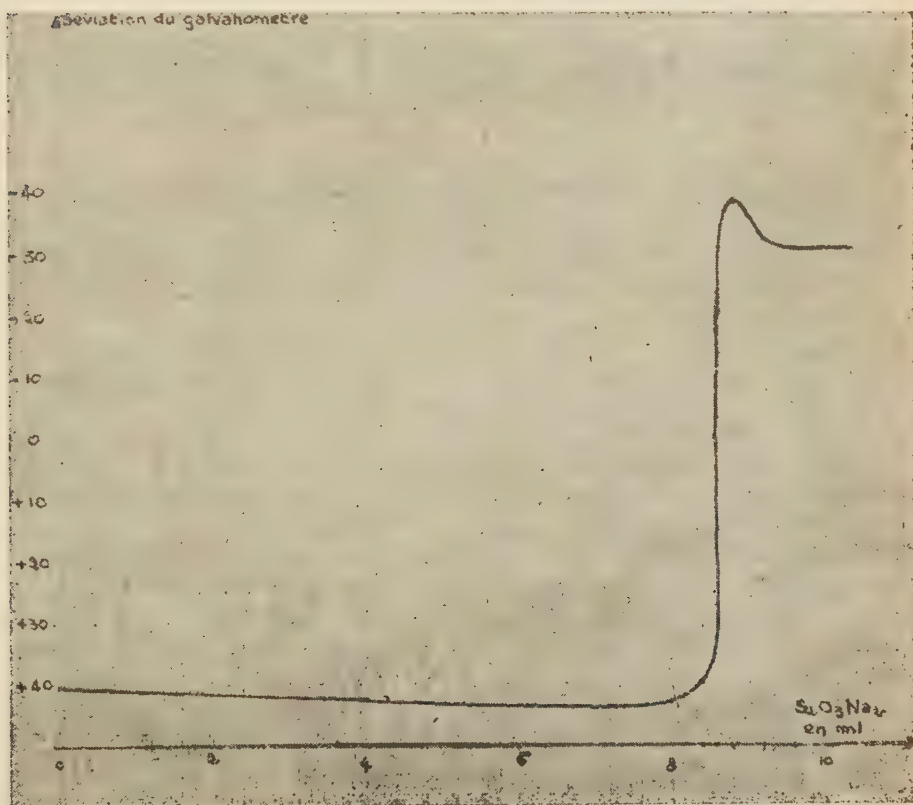
POINT DE FUSION.

$$F = 178^{\circ} \text{ C}$$

DOSAGE.

Le dosage du principe actif s'effectue par bromuration en milieu hydroalcoolique suivant la technique classique. L'iode dégagé par excès de brome est titré par une solution de thiosulfate de sodium N/10.

Mais le dérivé bromé de la N5 H8 Q étant insoluble et orange, la décoloration de l'iode par l'hyposulfite est difficile à suivre, même en présence d'empois d'amidon. Aussi est-il plus aisé d'utiliser un appareil à électrodes polarisées (appareil « Titravit »)



où l'on note, lors de la neutralisation de la dernière trace d'iode par le thiosulfate, une variation importante et brusque de la tension de polarisation existant entre les deux électrodes de platine.

Techniques.

Une prise d'essai « p », exactement pesée, voisine de 100 mg, est dissoute dans 50 ml d'éthanol dans une fiole d'Erlenmeyer de 250 ml munie d'une tubulure latérale.

Ajouter ensuite dans l'ordre :

15 ml de bromure de potassium au 1/3 ;

20 ml de bromate de potassium N/10 ;

20 ml de HCl dilué au 1/2.

Boucher aussitôt et laisser en contact pendant 5 minutes exactement. Verser rapidement 20 ml d'iodure de potassium. Attendre 2 minutes et ajouter 100 ml d'eau. Introduire alors l'électrode de platine dans la tubulure latérale. Régler l'appareil sur la sensibilité 10 et le galvanomètre sur la position +40. Verser le thiosulfate de sodium N/10 goutte à goutte.

Au point d'équivalence, l'aiguille dévie brusquement et se stabilise à l'autre extrémité du cadran. Pendant le dosage le flacon est placé sur un agitateur magnétique et agité avec un barreau recouvert de téflon.

Un témoin ne contenant pas de N5 H8 Q est dosé dans les mêmes conditions.

Soit n ml de thiosulfate de Na N/10 consommés par le dosage et n' ml utilisés par le témoin, la teneur en pourcentage de N5 H8 Q est donnée par la formule :

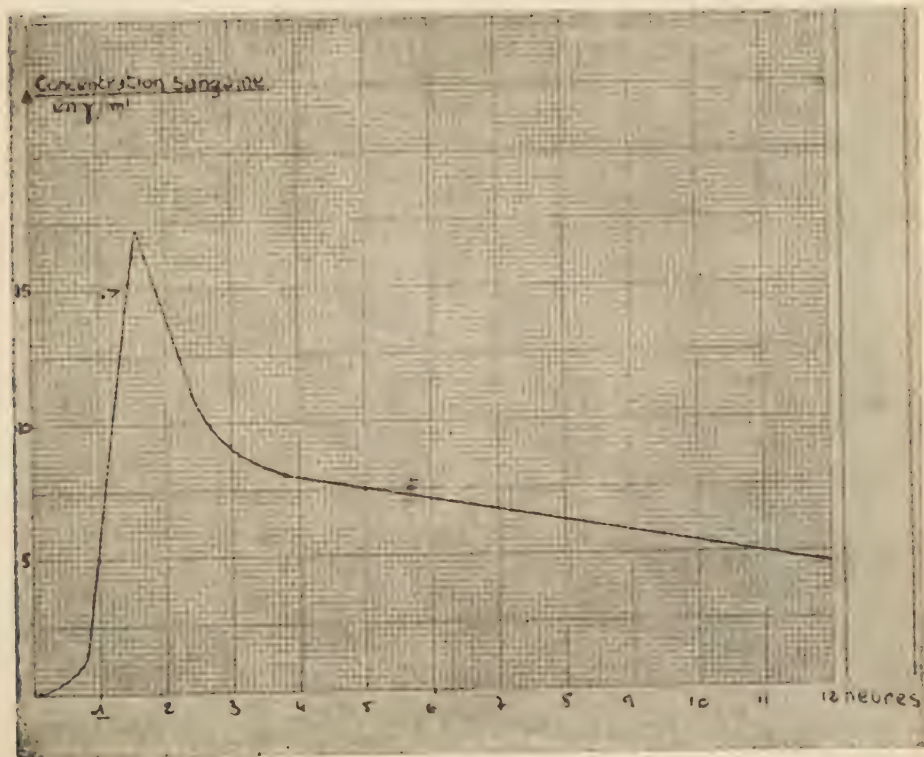
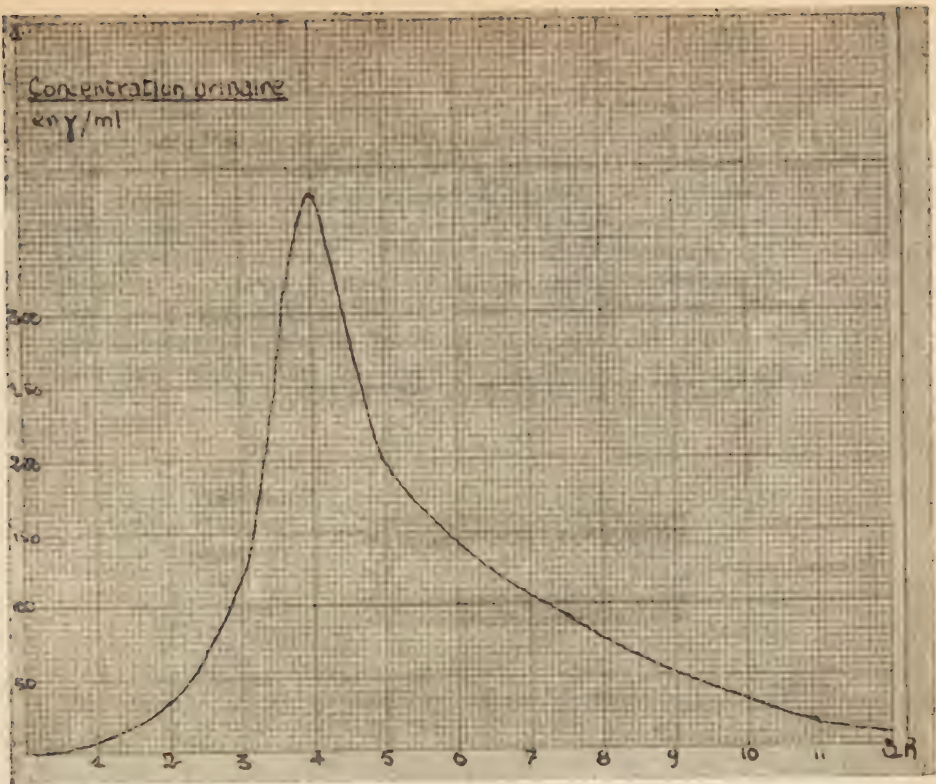
$$\frac{(n' - n) 0,95}{p} \pm 5 \% \text{ précision du dosage.}$$

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

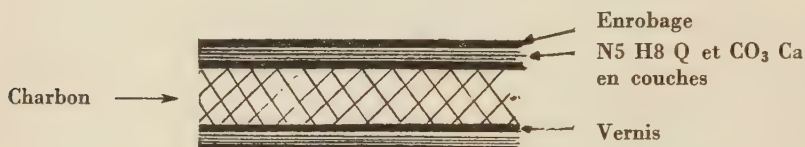
Suffisamment nombreuses pour intéresser le chimiste, elles ne peuvent être étudiées dans le cadre de ce travail. Cependant, l'une d'entre elles présente un intérêt pratique pour le dosage simple du produit dans les liquides physiologiques, sang ou urines. C'est le fait que la N5 H8 Q donne avec le chlorure ferrique une coloration verte, lisible à l'électrophotomètre, proportionnelle à sa concentration. Il suffit de reporter sur une courbe étalon, préparée à partir d'une série de dilutions connues, la densité optique obtenue avec la solution à doser.

MÉTABOLISME.

Après une prise buccale de 100 mg de N5 H8 Q,



les dosages d'heure en heure, dans le sang et dans l'urine, ont montré qu'après un bref passage dans le sang, la plus grande partie du produit s'élimine à forte concentration par les voies urinaires (plus de 350 γ /ml, 4 heures après) et de façon prolongée, puisque 9 heures après la prise il persiste une concentration de 50 γ /ml. Comme l'ont montré MM. Kuss et Rometti [6], ces caractéristiques en font un médicament à tropisme urinaire. Afin d'avoir une action intestinale locale, la N5 H8 Q a été préparée sous forme de granulé de charbon entouré de couches successives de principe actif et d'excipient, de telle façon que pour 100 g de granulé il y ait 0,25 g de N5 H8 Q.



Coupe schématique du granulé.

Cette préparation permet donc de libérer, tout au long du transit, du principe actif qui agit *in situ* sur les germes, ce qui explique la faible concentration du principe actif.

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

L'expérimentation *in vitro* a été faite sur une gamme très étendue de germes :

Plusieurs germes gram + ;

Plusieurs germes gram — ;

Mycobacterium tuberculosis souche H 37 RV ;

Candida albicans ;

Entamoeba histolytica ;

Quelques infusoires.

1. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE SUR LES GERMES GRAM + ET GRAM —.

Mode opératoire.

Nous avons préparé une solution de 1 g de N5 H8 Q pour 1 000 g d'eau distillée, alcalinisée à l'aide de quelques gouttes de lessive de soude à 40 p. 100.

Il a été employé pour ces essais la méthode des dilutions dont le principe consiste à ajouter, à un même volume de milieu nutritif ensemencé avec le germe étudié, des quantités croissantes de substances antibactériennes à analyser, puis à rechercher la plus faible concentration inhibant le développement de la culture, après des temps déterminés à l'étuve à 37° C.

Le milieu de culture répondant à la formule suivante :

Extrait de digestion papainique de	
chair et de cœur de bœuf	30 g
Peptone bactériologique	20 g
Chlorure de sodium	10 g
Eau distillée Q.S.P.	1 000 ml
pH après stérilisation compris entre	7,2 et 7,4

a été réparti dans des petits flacons stériles et ensemencé avec une culture en milieu liquide du germe mis en jeu, de façon à obtenir une concentration en germes voisine de 10^5 par ml.

Ce milieu fut réparti dans une série de tubes à essais à raison de 2,5 ml par tube. Dans chaque série furent ensuite ajoutées,

sous un volume de 2,5 ml, les quantités de substances antibactériennes nécessaires pour réaliser, après mélange, les concentrations désirées. Les tubes portés à 37° C, les lectures furent faites après 24 h et 48 h. Pour les souches bactériennes exigeant un milieu de culture spécial, le principe actif fut incorporé au milieu de culture au moment même de la préparation de ce milieu.

Voici, sous forme de tableau, la liste des germes testés et les concentrations minimales inhibitrices exprimées en $\mu\text{g/ml}$:

	CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES (en $\mu\text{g/ml}$)					
	Après 24 h			Après 48 h		
	N8	H5	Q	N5	H8	Q
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,25			5,50		
<i>Streptococcus faecalis</i>	3,50			4		
<i>Escherichia coli</i> « P »	4			4,5		
<i>Escherichia coli</i> 5363	2			2,75		
<i>Proteus vulgaris</i>	4,75			5,5		
<i>Bacillus subtilis</i>	3,75			4,5		
<i>Eberthella typhosa</i>	2,25			2,75		
<i>S. paratyphi</i> A	1,75			1,75		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40			45		
<i>Corynebacterium diptheriae</i>	0,90			1,20		
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,80			1,10		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,25			0,35		
<i>Shigella dysenteriae</i>	1,75			2,25		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,60			0,80		

Ces résultats montrent que la N5 H8 Q possède une activité antibactérienne particulièrement étendue, aussi bien sur les bactéries gram + que gram — ; en particulier *Proteus vulgaris*, résistant à de nombreuses substances antibactériennes, se montre ici très sensible.

2. ÉTUDES DE L'ACTIVITÉ DE LA N5 H8 Q SUR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS.

Selon la méthode précédemment décrite les essais ont été réalisés en milieu de Dubos avec la souche *Mycobacterium tuberculosis* H 37 RV.

Le milieu de Dubos, réparti dans de gros tubes à essais à raison de 4,5 ml par tube, a été ensemencé avec une culture âgée de 8 jours. A une série de tubes fut ensuite ajoutée la quantité de 0,5 ml de substances antibactériennes pour obtenir les concentrations désirées. Les tubes portés à l'étuve à 37 °C, la lecture fut effectuée après 8 jours d'incubation.

Une détermination comparative fut réalisée avec l'hydrazide de l'acide iso-nicotinique (I.N.H.). Les concentrations minimales inhibitrices en µg/ml sont :

N5 H8 Q	→	1,25 µg
I.N.H.	→	0,35 µg

Bien que nettement inférieure à celle de l'I.N.H., la N5 H8 Q possède une action inhibitrice sur la croissance de ce germe, intéressante *in vitro*.

3. ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIFONGIQUE DE LA N5 H8 Q SUR CANDIDA ALBICANS.

Pour cette étude, on a utilisé la méthode des dilutions en milieu solide, qui consiste à ajouter à un même volume de milieu nutritif des quantités croissantes de la substance à analyser. Après mélange et solidification du milieu gélosé, on réalise l'ensemencement en stries et on recherche, après incubation à l'étuve à 22 °C, la plus faible concentration inhibant le développement de la culture. Ces essais ont été réalisés sur *Candida albicans*, cultivé en milieu de Sabouraud.

De cette étude, il ressort que la N5 H8 Q possède des propriétés très appréciables à l'égard du *Candida albicans*, puisque la concentration minimale inhibant la croissance de ce champignon est de :

$$\text{C.M.I.} = 2,75 \text{ µg/ml}$$

4. ACTIVITÉ ANTIAMIBIENNE DE LA N5 H8 Q.

La souche d'*Entamoeba histolytica* est cultivée sur un milieu en association avec des bactéries.

Les cultures souches sont cultivées sur un milieu LEL à base de solution de Locke enrichie en amidon et comprenant également de l'œuf entier. L'incubation est faite en atmosphère de CO₂ à forte concentration. La N5 H8 Q est dissoute dans de la soude et la solution mère ainsi obtenue est diluée avec une infusion de jaune d'œuf,

pour obtenir la concentration voulue, en ajoutant 2 ml de solution à tester à 2,5 ml de milieu. On fait des témoins avec la même concentration, de façon à éliminer l'action de ce solvant sur les amibes. On reconnaît que le principe actif possède une activité amoebicide lorsqu'à l'examen microscopique direct, on ne peut déceler d'amibes vivantes.

Dans ces conditions, la dose amoebicide minima fut de 38 gammas/ml de milieu.

5. ÉTUDE DE L'ACTION DE LA N5 H8 Q SUR LES INFUSOIRES.

Cette étude a été faite sur *Ophryoglena mucifera*, infusoire de 300 à 400 μ , capable de s'enkyster et, sous cette forme, de se diviser deux fois pour donner quatre individus capables de recommencer le cycle.

Cet infusoire est mis en présence d'une solution de N5 H8 Q aux titres suivants :

1/10 000, 1/50 000, 1/100 000, 1/200 000,
1/500 000, 1/1 000 000, 1/2 000 000.

Pour chacune de ces concentrations, les manifestations physiologiques ont été les suivantes :

a) Avec la solution au 1/10 000, soit 100 γ /ml, on observe une mort instantanée ;

b) Avec 1/50 000, soit 20 γ /ml, la mort survient une heure après que l'infusoire a ingéré des aliments ;

c) Avec 1/100 000, soit 10 γ /ml, incapacité d'enkystement et de division et, sur 20 individus, trois sont éclatés au bout de 24 h, la totalité au bout de 48 h ;

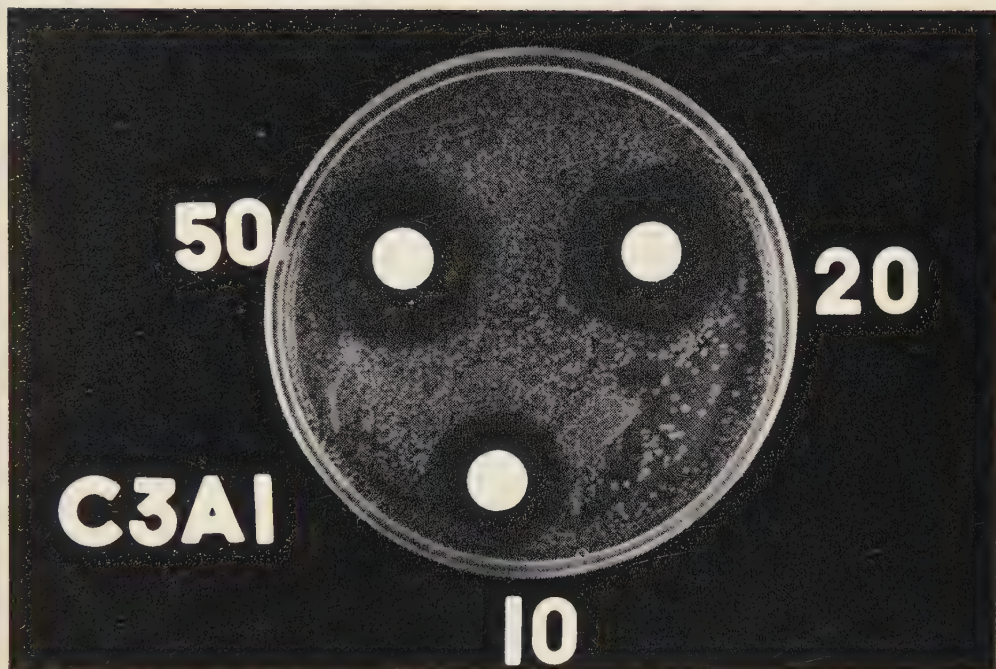
d) Avec 1/500 000, soit 2 γ /ml, les infusoires se nourrissent, s'enkystent, mais ne se divisent pas ; 24 h après, ils se sont dékystés ; 48 h après, trois sur 20 sont éclatés ; tous sont éclatés après 72 h ;

e) Avec la solution au 1/1 000 000, soit 1 γ /ml, les infusoires s'enkystent avec un retard de 24 h et se divisent également avec un retard de 24 h ;

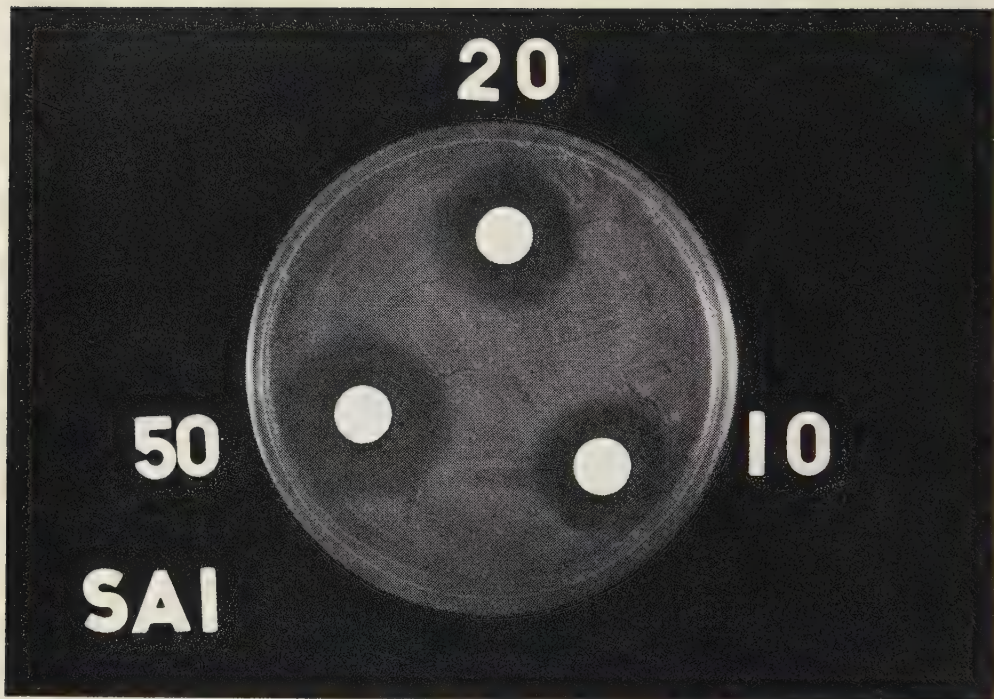
f) Avec 1/2 000 000, soit 0,5 γ /ml, le cycle évolutif est normal.

*
* *

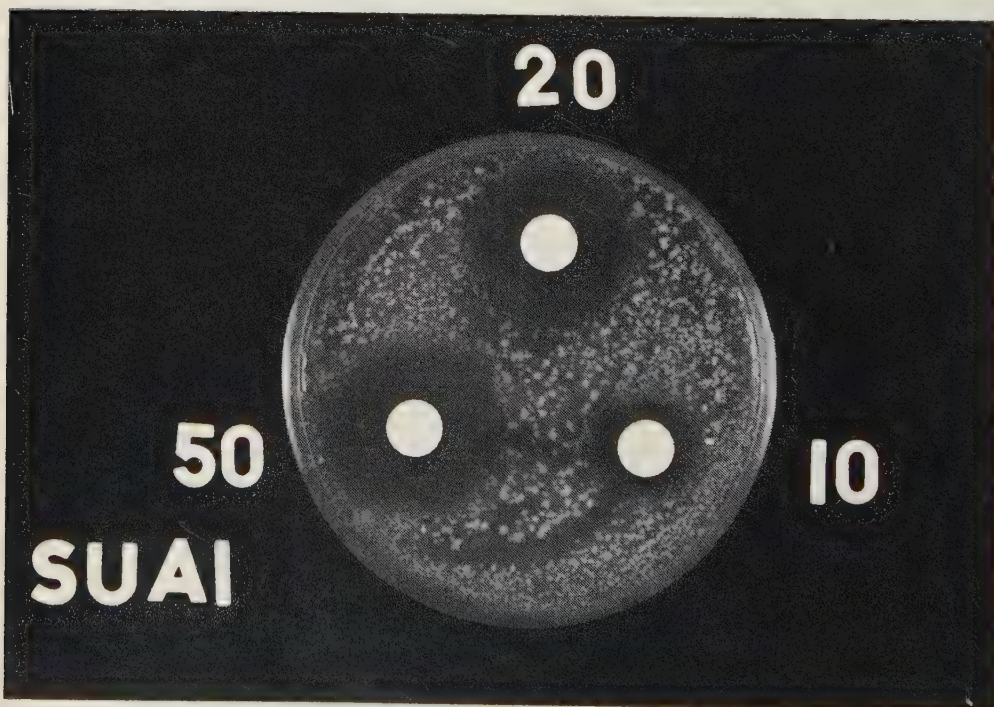
Pour terminer et mieux concrétiser cette étude bactériologique, voici quelques photographies de culture de germes et les zones d'inhibition sous l'action de disques imprégnés respectivement de 10, 20, 50 γ de principe actif : la nitro-5 hydroxy-8 quinoléine.



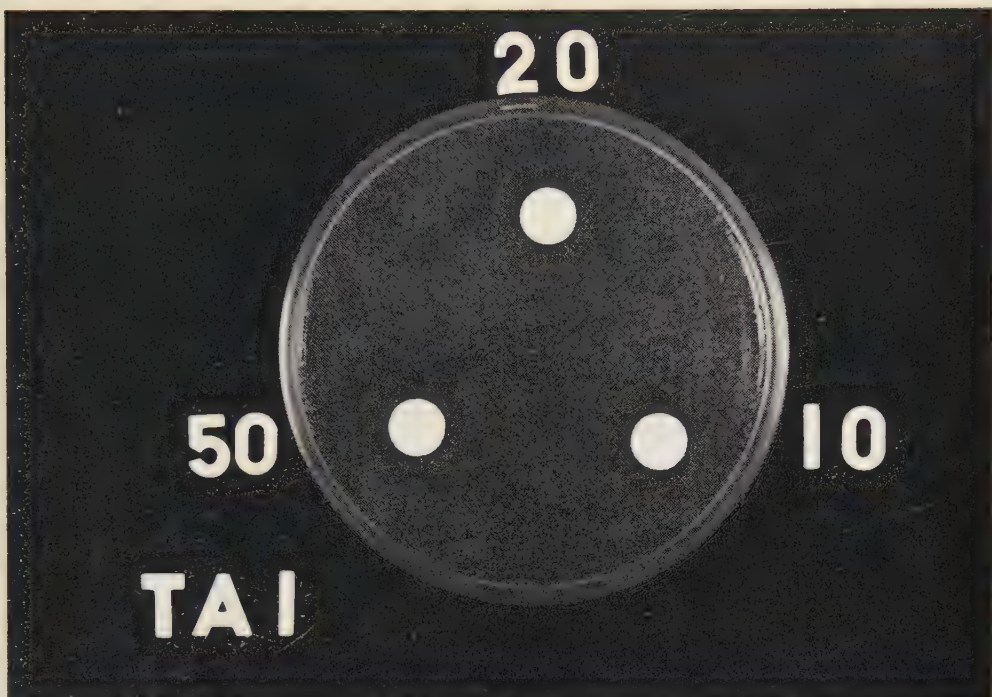
Culture de colibacilles.



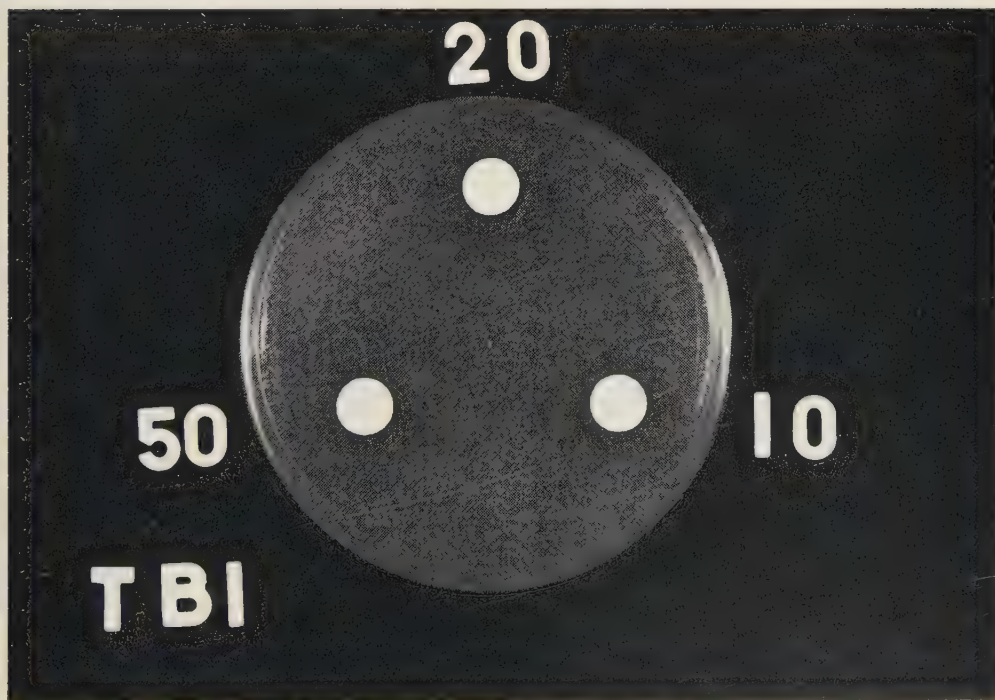
Culture de staphylocoques.



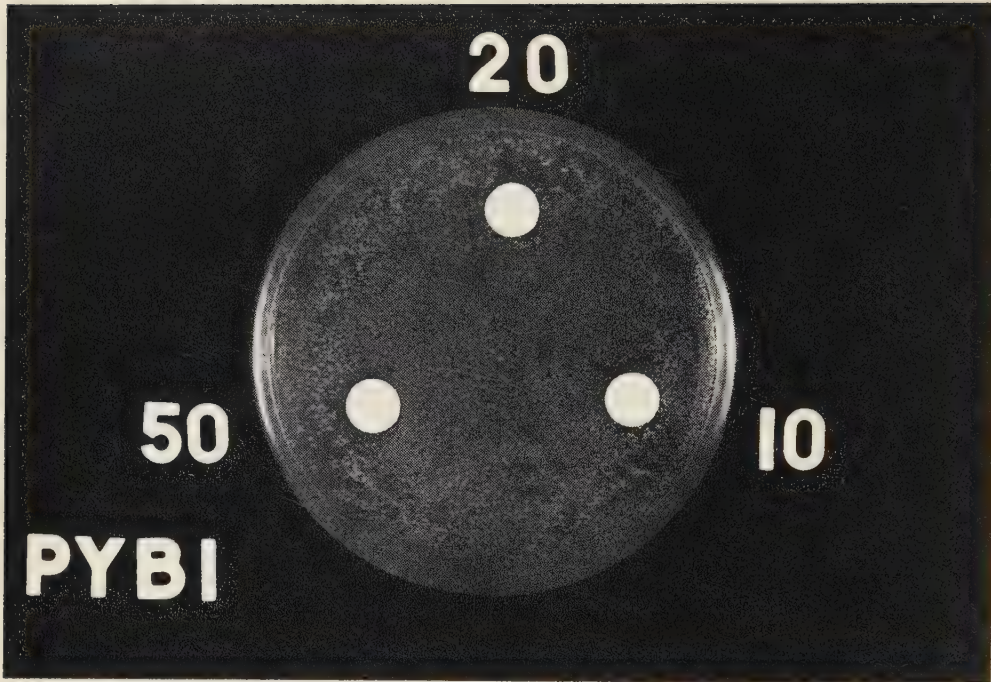
Culture de bacillus subtilis.



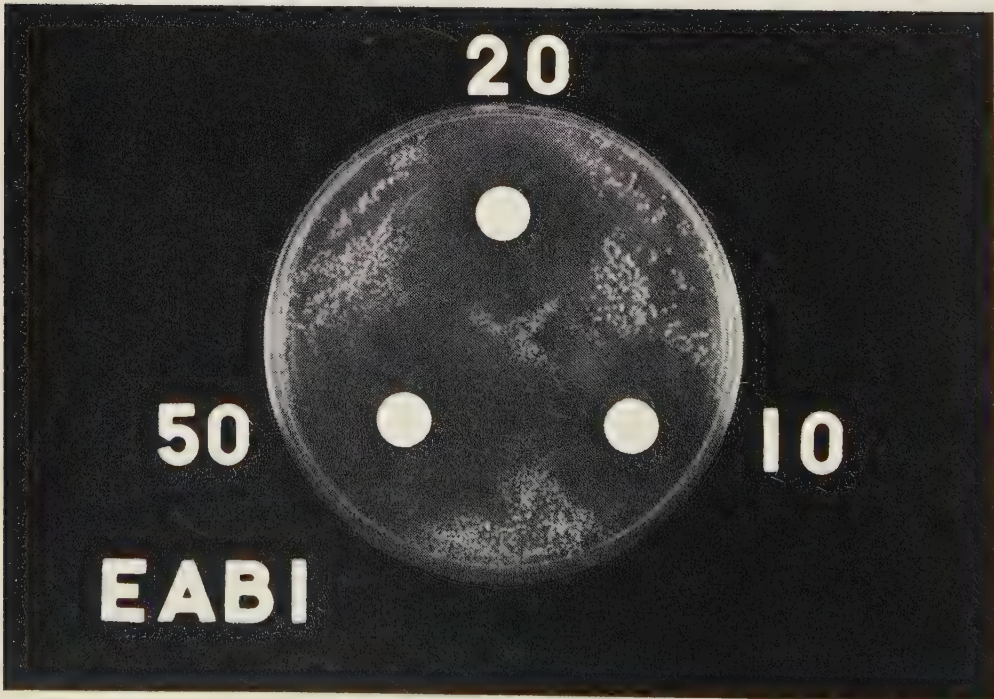
Culture de bacilles typhiques.



Culture de paratyphiques B.



Culture de pyocyanique.



Culture de Endomyces albicans.

EN CONCLUSION

A la suite des résultats précédents, nous pouvons conclure, que la N5 H8 Q possède, *in vitro*, une activité remarquable, tant sur les bactéries que sur les champignons inférieurs, les amibes et les infusoires.

L'activité antibactérienne de ce corps se révèle très marquée ; son action bactériostatique se manifestant à des concentrations allant de 1 à 5 microgrammes aussi bien vis-à-vis des bactéries gram + que gram —.

Les entérobactéries (colibacille, bacille typhique, paratyphique, *Proteus*...) se montrant sensibles à son action, ce corps semble devoir jouer un rôle très efficace dans le traitement des infections gastro-intestinales.

Mais auparavant, examinons si sa toxicité aiguë et chronique permet une expérimentation clinique.

ÉTUDE DE LA TOLÉRANCE A LA N5 H8 Q

TOXICITÉS AIGUËS

A. — TOXICITÉS AIGUËS CHEZ LA SOURIS PAR VOIE ORALE.

Elles ont été réalisées chez des souris de diverses souches et des deux sexes, pesant de 15 à 25 g. Le nombre de morts fut relevé 15, 30 minutes, 1, 2, 4 et 8 heures et 1, 2, 3, 4 et 8 jours après les administrations.

Voici, sous forme de tableau récapitulatif, les essais obtenus sur des souris de souche B.C.G.

Dose mg/kg	Nombre de souris traitées	Morts observées après :						
		30 mn	1 h	2 h	4 h	3 jours	4 jours	8 jours
70	10	0	0	0	0	0	0	0
100	15	0	0	2	2	2	3	3
140	10	0	1	3	4	4	4	4
200	20	0	1	5	8	8	8	8
280	10	0	2	5	6	6	6	6
400	20	0	12	18	18	18	18	18
Totaux cumul.	85	0	16	33	38	38	39	39
Totaux non cumulatifs		0	16	17	5	0	1	0

On constate, dans ce tableau, que l'intoxication par la N5 H8 Q évolue, en général, rapidement. Presque toutes les morts surviennent en 2 heures et pratiquement toutes, 4 heures après l'administration.

La dose létale 50 (D.L. 50), calculée selon la méthode graphique de Litchfield et Wilcoxon, est, après 4 jours, de 200 mg/kg.

Des symptômes ont été observés dès la dose de 70 mg/kg, ils sont alors modérés et consistent en irrégularités respiratoires avec légère mydriase ; aux doses supérieures, ils sont plus nets : quelques minutes après l'ingestion, troubles respiratoires (dyspnée et bradypnée) accompagnés d'un peu d'agitation ; puis de l'inertie avec une légère mydriase, et brusquement crises convulsives violentes du type cardiazolique, la mort survenant à la suite d'une de ces crises.

Comparons maintenant la toxicité sur deux souches différentes de souris.

Dose en mg/kg	Nombre d'animaux traités	Souche B.C.G. Mortalité en p. 100	Nombre d'animaux traités	Souche suisse Mortalité en p. 100
50	10	0 %	5	0 %
100	15	20 %	15	33 %
200	20	40 %	20	35 %
280	10	60 %		
300			20	25 %
400	20	90 %	20	70 %

D'après ce tableau la toxicité apparaît à première vue inférieure pour la souche suisse ; la différence n'est cependant pas significative, si l'on considère les différences pour chaque dose ; elle ne l'est pas non plus, si on calcule la D.L. 50 avec la méthode de Litchfield et Wilcoxon.

$$\text{D.L. 50} = 250 \text{ mg/kg.}$$

B. — TOXICITÉS AIGÜES CHEZ LE RAT PAR VOIE ORALE.

Il a été utilisé des rats des deux sexes, pesant de 80 à 150 g.

Dose mg/kg	Nomb. de rats traités	Morts observées après								
		30 mn	1 h	8 h	1 j.	2 j.	3 j.	4 j.	5 j.	8 j.
40	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
320	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
640	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 000	5	0	0	0	1	1	3	3	4	4
1 220	2	0	1	1	1	2	2	2	2	2
Totaux cumu- latifs	27	0	1	1	2	3	5	5	6	6

On constate, d'après ce tableau, que, chez le rat, l'intoxication est plus progressive que chez la souris, les morts s'échelonnant entre 1 heure et 5 jours.

La D.L. 50 se situe entre 640 et 1 000 mg/kg.

Des troubles ont été observés à partir de la dose de 500 mg/kg consistant en une bradypnée, mydriase, sudation et cyanose, la mort survenant tardivement après quelques soubresauts asphyxiques.

Il apparaît donc que la N5 H8 Q est moins toxique par voie orale chez le rat que chez la souris, l'intoxication progressant plus lentement, faite surtout d'asphyxie et d'inertie.

C. — TOLÉRANCE AIGUË CHEZ LE CHIEN.

1° *Tolérance aiguë par voie orale.*

A l'aide d'une sonde gastrique, on administre à deux chiens, à l'un 50 mg/kg, à l'autre 100 mg/kg.

Le premier n'a présenté aucun symptôme d'intoxication. Par contre, chez le deuxième, on a noté, 20 à 30 minutes après l'ingestion, des nausées, mouvements répétés de déglutition, puis vomissements éliminant une proportion importante du produit.

2° *Propriétés pharmacologiques chez le chien narcosé, par voie intraveineuse.*

Deux chiens chloralosés ont reçu des doses, croissant en progression géométrique de raison 2, de 1 à 32 mg/kg pour le premier et de 8 à 32 mg/kg pour le second. Ils ont toléré 16 mg et sont morts après 32 mg. Au-delà, la pression artérielle s'effondrait, puis une apnée entraînait la mort.

a) *Action sur la respiration.*

De 1 à 16 mg, aucune modification ;

Au-delà de 16 mg, augmentation transitoire de la fréquence sans modifier l'amplitude ;

Au-delà de 32 mg, apnée.

b) *Action sur la pression artérielle.*

A partir de 6 à 8 mg, hypotension modérée ;

Plus importante après 16 mg.

c) *Action sur l'électrocardiogramme.*

Les altérations commençaient avec 16 mg, d'abord modérées et surtout transitoires.

Pour le premier chien, ce fut une bradycardie sinusale modérée et très brève ; pour l'autre, des extrasystoles ventriculaires et des pauses éparses ; 3 à 4 minutes après l'injection le tracé était normalisé.

A 32 mg, par contre, apparition chez l'un d'un flutter ventriculaire suivi de fibrillation et chez l'autre d'extrasystoles avec blocs auriculoventriculaires.

d) La N5 H8 Q a été sans action sur la bradycardie vagale, sur les effets tensionnels et cardiaques de l'acétylcholine et sur l'hypertension adrénalinique.

Il apparaît donc que chez le chien narcosé, la N5 H8 Q, administrée par voie intraveineuse, a été bien tolérée jusqu'à 8 mg/kg, pour 16 mg/kg des troubles cardiaques très transitoires sont survenus, qui se sont aggravés pour 32 mg/kg et ont alors entraîné la mort.

TOXICITÉS CHRONIQUES

A. — TOXICITÉS CHRONIQUES A COURT TERME CHEZ LE RAT PAR VOIE ORALE.

Quatre lots de six rats pesant au départ de 100 à 140 g ont été traités, 6 jours sur 7, pendant six semaines, un groupe témoin de six rats a été observé simultanément. Le premier groupe a reçu 20 mg/kg comme dose quotidienne par voie orale.

Aucune mort n'est survenue pendant le traitement.

Voici, résumée sous forme de tableau, l'évolution du poids des rats traités pendant six semaines.

Rat n°	Poids après						
	0 j.	7 j.	14 j.	21 j.	28 j.	35 j.	42 j.
1	110	125	135	145	145	150	155
2	110	130	135	145	150	150	160
3	135	150	150	155	160	160	165
4	100	110	120	140	145	140	150
5	105	120	130	135	140	145	150
6	120	130	140	145	145	150	160
Moyenne	113	127	135	144	147	149	157

La progression du poids moyen a été semblable à celle du lot témoin pour lequel la valeur initiale était de 115 g et, finale, de 160 g.

Les examens hématologiques, faits à la fin du traitement, ont été considérés comme normaux, comparativement aux rats témoins.

Voici la numération et la formule sanguine des rats 1, 2 et 3.

Rat n°	Hématies en milliers	Leucocytes en milliers	Leucocytes					
			Polynucléaires			Lymphocytes		Monoc
			N	E	B	G	P	
1	8 810	10,8	5	2	0	1	92	0
2	10 410	7,3	19	0	0	0	80	1
3	9 420	6,7	21	1	0	11	39	28
Moyenne	9 546	8,2	15	1	0	4	70	9,7

La monocytose relativement importante du rat n° 3 n'est pas à retenir, car des rats témoins ont aussi présenté des pourcentages de 13 à 19 %.

A l'examen macroscopique nécropsique, tout a été considéré comme normal, seules les surrénales des rats n° 2 et 3 ont semblé hypertrophiées.

Les résultats des examens anatomopathologiques de six rats n'ont pas montré de lésion de toxicité chronique, les rares anomalies observées relevant probablement d'une parasitose si fréquente chez ces animaux (voir tableau).

RATS N° ORGANES		1	2	3	4	5	6
Poumons	Normal	R.A.S.	Congestion, nodules inflammatoires surtout pleuraux	Congestion passive Emphysème	Zone de fibrose alvéolaire	Formations lymphoïdes péribronchiques	
Foie	Rares nodules lymphocytaires	Rares nodules lymphocytaires	R.A.S.	Quelques cellules hépatiques à double noyau	R.A.S.	R.A.S.	
Rate	Normale	Norm. quel. mégacaryocytes	Fortement érythropoïétique	R.A.S.	Mégacaryocytes	R.A.S.	
Pancréas	Normal	Normal	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	
Rein	Plages d'infiltration inflammatoires péricapillaires et périglom.	Normales	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	
Surrénales	Normales	Normales	R.A.S.	R.A.S.	Lég. stase vein. dans la zone réticul.	R.A.S.	
Moelle osseuse	Riche Normale	Importante éosinophilie	Riche Normale	Riche Normale	Riche Normale	R.A.S.	
Ovaires	Follicules et corps jaunes normaux	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	
Intestins	Normaux	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	Éosinophilie interstitielle au niveau des glandes de la muqueuse	R.A.S.	
Estomac	Normal	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	

EN CONCLUSION

Il ressort de cette étude sur la toxicité :

1° Que la N5 H8 Q a une D.L. 50 très élevée, de 200 à 800 mg/kg selon les espèces animales, donnant ainsi une large marge de sécurité thérapeutique ;

2° Que les minimales effets de toxicité chronique ont été obtenus avec des doses qui, rapportées au kilo de poids, sont très nettement supérieures aux posologies maximales préconisées, d'autant plus que, dans les essais cliniques, nous utiliserons un granulé de charbon enrobé à 0,25 p. 100 de principe actif, répondant à la formule suivante :

Nitro-5 hydroxy-8 quinoléine	0,250 g
Charbon activé officinal	21 g
Excipient Q.S.P.	100 g

La faible concentration en principe actif s'explique par le fait que seule une action locale *in situ* dans la lumière intestinale est recherchée.

ESSAIS CLINIQUES

Nous avons vu précédemment que ce produit avait une action bactériostatique et fongicide très large *in vitro* et puisque sa toxicité le permet, nous allons juger maintenant de ses résultats thérapeutiques, car l'on sait que bien des corps se montrent très actifs *in vitro* et sont très décevants *in vivo*. Au premier abord, il ne devrait pas en être ainsi pour ce granulé de charbon du fait que l'action ne se fait pas par voie générale mais par voie locale, sans que le principe actif soit métabolisé.

Les essais cliniques ont été faits, d'une part, dans le cadre de la consultation de gastro-entérologie de l'hôpital Foch sous la direction du docteur Louis Gaussen, que je remercie ici de m'avoir communiqué de précieux documents, et dans le service de médecine générale du docteur Charles Blatrix, de l'hôpital intercommunal de Créteil, avec qui j'ai eu le grand honneur de travailler et que je remercie ici très vivement de m'avoir permis la poursuite des essais cliniques.

L'étude clinique du produit a porté uniquement sur les syndromes colitiques avec diarrhée vraie (selles d'évacuation accélérée). Ont été éliminées volontairement de l'expérimentation :

Les fausses diarrhées de constipation (stase cœcale) ;

Les diarrhées par insuffisance des fonctions gastrique ou pancréatique ;

Les diarrhées des recto-colites hémorragiques ou des amibiases en poussées aiguës.

Le classement de nos groupes d'études ne peut avoir qu'un caractère assez arbitraire, en raison de la difficulté d'ordonner, de manière satisfaisante, les diverses colopathies dont le cadre nosologique reste très imprécis.

Nous avons classé nos malades selon les données de l'examen coprologique, soit :

1° Les diarrhées chroniques pour lesquelles l'examen coprologique est resté négatif.

Nous distinguerons dans ce groupe :

a) Les colopathies avec signes radiologiques lésionnels (sigmoïdite, diverticulose, méga- ou dolichocôlon, colite hyperspasmodique) ;

b) Les colopathies sans signe radiologique groupant tous les syndromes colitiques avec diarrhées, de type fonctionnel.

2° Les diarrhées pour lesquelles l'examen coprologique met en évidence un élément parasitaire ou bactériologique anormal, qu'il soit réputé pathogène ou non.

Le médicament a été habituellement prescrit pendant quinze jours, sauf cas particulier, à la dose d'une cuillerée à dessert de granulé après chaque repas, soit une dose quotidienne de N5 H8 Q de 0,05 g.

Les résultats ont été jugés :

- a) Sur le plan subjectif et les signes fonctionnels ;
- b) Sur le plan clinique ;
- c) Sur le plan biologique.

Cette étude a porté sur un ensemble de 66 observations.

5. — DIARRHÉE AVEC EXAMEN DE SELLES NORMAL

A. — COLOPATHIES AVEC SIGNES RADIOLOGIQUES.

1. *M. Cai...*, *H.*, 50 ans.

Diarrhée chronique alternant avec des selles molles, ballonnement et flatulences importants ;

Douleur de la fosse iliaque gauche ;

Échec des traitements habituels ;

Lavement baryté : sigmoïdite.

Examen des selles : R.A.S.

Examen de l'abdomen : fosse iliaque gauche très douloureuse.

Après traitement :

Dès le deuxième jour, émission facile des gaz. Disparition de la douleur colique. Une selle moulée par jour.

Excellent état général.

Persistance de l'amélioration 20 jours après la fin du traitement.

2. *M. Cha...*, *F.*, 81 ans.

Syndrome diarrhéique ancien (1935) en rapport avec une diverticulose sigmoïdienne. Pas de douleurs. Bon état général (5 ou 6 selles par jour).

Lavement baryté : diverticules.

Examen des selles : R.A.S.

Après traitement :

Diarrhée stoppée, au bout de quatre jours de traitement, pendant 48 heures, mais reprise après l'arrêt prématuré du traitement.

Traitement plus prolongé conseillé.

3. *Mme Che...*, *M.*, 26 ans.

Depuis un an, 2 ou 3 selles liquides par jour. Jamais de constipation. Douleur de la fosse iliaque gauche.

Examen des selles : R.A.S.

Rectoscopie : normale jusqu'à 20 cm.

Lavement baryté : discrète colite gauche.

N. et F.S. : normales ; V.S. : légèrement accélérée.

Après traitement :

1 ou 2 selles par jour de consistance normale.

Disparition de la douleur pendant 48 heures.

Interruption du traitement : réapparition, le troisième jour, des selles liquides, sans douleur.

Après la reprise du médicament, selles normalisées, disparition des gaz et de la douleur. Meilleur état général.
Poids en hausse. Effet durable.

4. *M. Dam..., E.*, 64 ans.

Depuis trois mois, 2 ou 3 selles par jour, gaz, douleur de la fosse iliaque gauche, appétit médiocre, amaigrissement de 5 kg.

Lavement baryté : R.A.S.

Examen des selles : fermentation dominante, œufs d'ascaris.

Après traitement :

Amélioration considérable, une selle quotidienne moulée, diminution importante des gaz, disparition de la douleur, meilleur appétit.

5. *Mme Gau..., J.*, 59 ans.

Diarrhée périodique, hivernale depuis plusieurs années, avec douleur intermittente de la fosse iliaque gauche.

Lavement baryté : sigmoidite diverticulaire.

Examen des selles : normal.

Après traitement :

Disparition de la douleur, du ballonnement et des gaz.

Disparition des nausées au bout de quatre à cinq jours de traitement.

Une selle quotidienne moulée.

Effet durable un mois après la fin du traitement.

6. *M. Gir..., B.*, 22 ans.

Syndrome colitique remontant à l'enfance (Turquie).

Antécédents de dysenterie non spécifique ;

Actuellement : 3 selles liquides par jour, gargouillement avec gaz, intolérance aux féculents, neurotonie importante.

Examen de l'abdomen : cæcum douloureux.

Deux examens parasitologiques des selles après réactivation : absence d'amibes.

Après traitement :

Amélioration importante : disparition de la douleur matinale, transit normalisé.

Persistence des gaz et des éructations.

Cæcum toujours douloureux.

7. *Mme Jac..., A.*, 64 ans.

Antécédent de colite gauche.

Ballonnement, gaz, selles molles.

Depuis huit jours, diarrhée aiguë (4 ou 5 selles par jour), à la suite d'ingestion de champignons crus. Douleur colique et quantité importante de gaz. Cadre colique douloureux.

Après traitement :

Amélioration longue à se manifester. Vers le 8^e jour, selles plus fermes, disparition du ballonnement et des gaz.

Disparition de la douleur. Appétit normal.

Amélioration persistant quinze jours après la fin du traitement.

8. *Mme Mai...*, M., 58 ans.

Troubles du transit d'apparition récente avec sang et glaires.
Diarrhées impérieuses ; appétit normal ; poids stable ; bon état général.
Rectoscopie normale jusqu'à 23 cm, mais matières sanglantes.
Lavement baryté : aspect de sigmoïdite étendue.
Après traitement :
Disparition des glaires, des gaz. Transit normalisé.
Effet durable deux mois après la fin du traitement.

9. *Mme Mar...*, A., 58 ans.

Depuis 1956, syndrome colitique à type de diarrhée épisodique (3 ou 4 selles liquides par jour). Ballonnement et gaz en quantité importante alternant avec épisodes de deux selles pâteuses par jour.

Actuellement, depuis quinze jours (séjour aux Indes) douleur colique, 5 ou 6 selles par jour, liquides, explosives ou pâteuses, avec poussées fébriles de 24 heures et cystite, pesanteur pelvienne, faux besoins.

Examen des selles : évacuation non accélérée sans hypersécrétion ; bonne capacité digestive ; putréfactions dominantes ; pas de parasites ; levures ++.

Lavement baryté : colite spasmodique.

Rectoscopie : rectite congestive diffuse.

Examen de l'abdomen : négatif.

Après traitement :

Va très bien. En 48 heures, disparition des douleurs, une selle par jour moulée. Disparition des faux besoins, des gaz, de tout phénomène urinaire.
Effet durable deux mois après la fin du traitement.

10. *M. Mea...*, P., 36 ans.

Depuis deux mois, 5 ou 6 selles par jour, avec rectorragies et douleur de la fosse iliaque gauche. Amaigrissement de 8 kg.

Examen de l'abdomen : fosse iliaque gauche douloureuse et spasmée.

Lavement baryté : colite gauche.

Après traitement :

Disparition des gaz et de la douleur, une selle par jour moulée.

Persistance de l'amélioration quinze jours après la fin du traitement.

11. *Mme Mil...*, N., 22 ans.

Depuis des années, douleur de la fosse iliaque gauche avec diarrhée (8 à 10 selles liquides par jour), état nauséux.

Poids stable ; appétit normal ; pas de fièvre ; pas de cystite.

Examen de l'abdomen : cadre colique douloureux.

Après traitement :

Arrêt immédiat de la diarrhée (une selle normale par jour). Persistance de la douleur de la fosse iliaque gauche. Persistance des gaz.

12. *M. Pai...*, L., 40 ans.

Syndrome colitique ancien ; diarrhée profuse depuis des années, actuellement incoercible, par recrudescence post-prandiale. Ballonnement et gaz importants.

Aucune douleur.

Lavement baryté : sigmoïdite diverticulaire.

Radio de l'estomac : normale.

Examen de l'abdomen : côlon gauche douloureux.

Après traitement :

Dès le début, diarrhée stoppée pendant huit jours avec disparition totale des gaz.

A interrompu le traitement pendant 48 heures : reprise de la diarrhée (4 ou 5 selles).

Reprise du traitement, diarrhée interrompue à nouveau mais réapparition au bout de quelques jours malgré ce traitement.

Disparition des troubles après adjonction de bismuth.

13. *Mme Ray...*, O., 65 ans.

Néoplasie du rectum opérée, avec conservation sphinctérienne (janv. 1959). Depuis, flatulences, glaires, diarrhées paroxystiques (plusieurs selles par jour, liquides et impérieuses) parfois diarrhée fébrile.

Rectoscopie et biopsie ne montrent pas de récurrence, mais œdème de l'anastomose qui est étroite.

Lavement baryté : normal.

Actuellement 6 selles liquides le matin, parfois sanglantes, nécessitant de l'élixir parégorique. Douleur de la fosse iliaque gauche.

Après traitement :

Au bout de trois jours, apparition d'une constipation. Transit rétabli par l'huile de paraffine.

Reprise du traitement : transit parfait. Pas de gaz.

Aucune douleur ; appétit normal.

14. *Mme Sai...*, L., 48 ans.

Depuis des années, diarrhée paroxystique alternant avec des selles pâteuses. Poussées fébriles en cours. Amaigrissement et anorexie.

Lavement baryté : colite spasmodique gauche.

Cholécystographie : lithiasse vésiculaire.

Examen de l'abdomen : vésicule biliaire douloureuse.

Examen des selles : R.A.S.

Après traitement :

Disparition de la diarrhée en quelques jours (deux selles par jour et consistantes). Diminution très sensible des gaz.

15. *M. Ser...*, Y., 60 ans.

Depuis un mois, sans antécédent digestif, troubles du transit (diarrhée liquide). Douleur de la fosse iliaque droite.

Amaigrissement.

Lavement baryté : côlon tubulé sans haustrations.

Radio de l'estomac : normale.

Après traitement :

Normalisation du transit.

Disparition de la douleur de la fosse iliaque droite.

16. *Mme Tav...*, J., 52 ans.

Depuis quelques mois, ballonnement et gaz, sans trouble du transit mais avec cystite fréquente ; syndrome hémorroïdaire avec fissure.

Examen de l'abdomen : cadre colique douloureux.

Rectoscopie : normale.

Lavement baryté : colite hyperspasmodique.

Examen des selles : négatif.

Après traitement :

Disparition du ballonnement et de la douleur colique, mais apparition d'une légère constipation inhabituelle.

17. *Mme Tra...*, M.L., 42 ans.

Diarrhée chronique fébrile durant vingt jours avec cystite et colibacillurie, alternant avec constipation, ballonnement et gaz. Douleur de la fosse iliaque droite le matin au réveil.

Examen de l'abdomen : fosse iliaque droite douloureuse.

Examen des selles : R.A.S.

Après traitement :

Souffre moins ; une selle normale quotidienne ; pas de fièvre ; diminution du ballonnement et des gaz.

L'amélioration nette a débuté en fin de traitement et s'est maintenue depuis quinze jours.

18. *Mme Via...*, L., 34 ans.

Depuis deux ans accélération du transit (1 ou 2 selles liquides par jour). Ballonnements, gaz + +. Pas de douleur, amaigrissement de 3 kg.

Anxiété, neurotonie + +.

Intolérance aux féculents + +.

A l'examen : cadre colique douloureux.

Examen radiologique : côlon spasmé.

Selles : pas de parasite après enrichissement.

Après traitement :

Selles moulées, une par jour.

Disparition des gaz. Effet durable.

19. *M. Zou...*, R., 20 ans.

Colitique ancien. Alternance de diarrhée et de constipation avec ballonnement et gaz en quantité importante. Syndrome sigmoïdien avec quelques faux besoins.

Echec de l'Entérovioforme et des mucilages.

Lavement baryté : sigmoïdite.

Après traitement :

Va très bien, une selle quotidienne normale, mais les gaz persistent ; aucune douleur. Effet durable trois mois après la fin du traitement.

20. *Mme Zub...*, I., 28 ans.

Diarrhée chronique évoluant depuis plusieurs mois avec cystite, sans aucun antécédent digestif, ayant débuté au cours d'un épisode colitique aigu avec diarrhée importante, fébrile, 39,9 °C ayant nécessité de la pénicilline.

Deux ou trois selles par jour, pâteuses, douleur intermittente de la fosse iliaque droite.

Examen de l'abdomen : fosse iliaque droite douloureuse et gargouillante.

Lavement baryté : colite hyperspasmodique.

Examen des selles : évacuation accélérée ; bonne capacité digestive ; signes d'irritation muqueuse ; pas de parasites.

Après traitement :

Diminution des douleurs dès la prise du médicament.

Disparition de la cystite.

Persistence de selles diarrhéiques (deux selles par jour, liquides). Bon sommeil.

A l'examen : cadre colique pratiquement indolore.

21. Mlle Tra..., A.M., 31 ans.

Originaire d'Indochine, en France depuis très longtemps, dès l'âge de huit ans, a cependant des antécédents de dysenterie amibienne ayant nécessité des cures d'émétine et de stovarsol et de nombreuses cures à Châtelguyon ; elle entre le 20 septembre 1962 dans notre service pour syndrome diarrhéique, amaigrissement important, anorexie et asthénie depuis environ un mois avec des crises douloureuses abdominales à type de colique.

Elle présente de 4 à 6 selles par jour avec épreintes, ténésme et faux besoins, associés à quelques glaires non striées de sang.

L'examen clinique a montré :

Une douleur à la palpation du cadre colique facilement palpable chez cette femme amaigrie, avec un maximum dans la fosse iliaque gauche.

Foie et rate normaux.

Légers clochers fébriles à 37,7° le soir. Se plaignant d'une légère dysphagie, l'examen endobuccal a montré une angine érythémateuse dont le prélèvement a mis en évidence des staphylocoques dorés et des entérocoques et que nous avons traitée par voie locale.

Ces germes pouvaient être à l'origine du syndrome diarrhéique mais cela n'a pas été prouvé.

En effet, l'examen des selles s'est avéré négatif.

Rectoscopie : muqueuse normale jusqu'à 20 cm.

Le lavement baryté a montré une colite hyperspasmodique.

Culot urinaire : normal.

Avant d'instituer le traitement, la numération et la formule sanguines ont montré :

Globules rouges	4 100 000	Basophiles	0
— blancs	5 800	Lymphocytes	45
Hémoglobine	81	% Monocytes	1
Valeur globulaire	0,9	Hématies/minute urinaires	< 300
Neutrophiles	52	Leucocytes/minute urinaires ..	< 300
Eosinophiles	2		

Au début du traitement, aucune amélioration. Puis les selles deviennent moins nombreuses, mieux moulées ; le dixième jour, deux selles seulement par jour, non liquidiennes mais collantes. Le traitement est poursuivi trois semaines régulièrement. Après ce laps de temps, les selles se sont normalisées, de façon durable, la sensibilité de la fosse iliaque gauche persistante s'est seulement estompée, nous avons noté une lente reprise de l'appétit (la malade évitant cependant les féculents) et du poids.

Trois jours après l'arrêt du traitement la formule sanguine montrait :

Globules rouges	4 400 000	Eosinophiles	1
— blancs	7 300	Lymphocytes	32
Hémoglobine	90	% Monocytes	3
Valeur globulaire	1	Hématies/minute	< 300
Polynucléaires neutrophiles	64	Leucocytes/minute	< 300

B. — SYNDROME DIARRHÉIQUE SANS SIGNES RADIOLOGIQUES DE COLITE.

1. M. Bil..., J., 45 ans.

Syndrome colitique depuis son retour de captivité. Alternance de diarrhée et de constipation, ballonnement et gaz. Lourdeur de la fosse iliaque droite. Migraines.

Examen de l'abdomen : foie augmenté de volume, ferme.

Cholécystographie : normale.

Après traitement :

Amélioration : selles régulières, moins de gaz, souffre moins de la fosse iliaque droite. (Tendance à la constipation.)

2. *Mme Boj...*, 60 ans.

Depuis deux ans et demi, diarrhée, ballonnement et gaz. Amaigrissement très important. Asthénie, anorexie.

Echec des thérapeutiques habituelles.

Examen de l'abdomen : négatif.

Cholécystographie : normale.

Clichés d'estomac et lavement baryté : normaux.

Rectoscopie : R.A.S. jusqu'à 20 cm.

Numération, formule, urée, cholestérol, V.S. : normaux.

Après traitement :

Arrêt de la diarrhée (une selle par jour, molle), diminution des gaz. Meilleur appétit, diminution de l'asthénie.

3. *Mme Bol...*

Diarrhée d'apparition récente (3 ou 4 selles par jour, depuis dix jours).

Aucun antécédent digestif.

Etat saburral.

Examen de l'abdomen : côlon droit sensible.

Examen des selles : transit accéléré.

Examen parasitologique : négatif.

Après traitement :

Amélioration notable pendant trois jours. Puis interruption du traitement et récidive de la diarrhée.

Reprise du traitement et, cette fois, arrêt définitif et durable du syndrome.

4. *Mme Cha..., L.*, 54 ans.

Syndrome de type biliaire.

Long passé dyspeptique hyposthénique. Crises douloureuses épigastriques avec vertiges et diarrhée (3 ou 4 selles par jour).

Neurotonie importante.

Lavement baryté : R.A.S.

Clichés d'estomac-duodénum : diverticule de D 2.

Cholécystographie : un calcul de bas-fond sur vésicule perméable.

Après traitement :

Disparition immédiate de la diarrhée (une selle par jour, moulée). Disparition de la douleur, des gaz, des vertiges.

5. *Mme Cre..., J.*, 50 ans.

Syndrome colitique ancien, avec nausées, diarrhée modérée.

Douleur sous-costale droite à irradiation lombaire. Parallèlement, douleur de la fosse iliaque gauche, gaz en quantité importante.

Lavement baryté : R.A.S.

Après traitement :

Au bout de dix jours, disparition de la diarrhée et des gaz (une selle par jour, moulée), aucune douleur.

Amélioration durable un mois après la fin du traitement.

6. *Mme Gre..., J.*, 23 ans.

Depuis trois mois diarrhée profuse (5 ou 6 selles liquides par jour), douleur généralisée du cadre colique. Anorexie, amaigrissement de 4 kg.

Neurotonie (gros choc psycho-affectif), insomnie.

Examen de l'abdomen : cadre colique très douloureux.

Lavement baryté : normal.

Rectoscopie normale jusqu'à 20 cm.

Examen des selles : normal.

Après traitement :

Aucun effet ; persistance de 5 ou 6 selles liquides par jour et de la sensibilité diffuse du cadre colique.

Admise en psychiatrie.

7. *M. Dem..., P.*, 31 ans.

Transit très irrégulier depuis des années avec diarrhée dominante et quantité importante de gaz. Nausées.

Parallèlement, syndrome douloureux épigastrique périodique, d'horaire précoce, non calmé par l'alimentation.

Bon état général, mais neurotonie importante.

Examen des selles : trichocéphales +.

germes	{	entérocoques	40 p. 100
		coli	55 —
		proteus	5 —

pH : acide.

Après traitement :

Echec : aucune action sur le transit et les gaz.

Echec de toutes les autres thérapeutiques.

Continue à souffrir de la fosse iliaque gauche.

8. *Mme Die..., G.*, 35 ans.

Depuis l'âge de vingt ans, colite. Douleur du cadre colique, constipation, gaz, pyrosis.

Opérée en 1958 pour bacillose génitale.

Depuis juin 1961, diarrhée intermittente, peu de gaz. Plus récemment, diarrhée importante (6 selles liquides par jour), avec douleur (++) du cadre colique.

Examen radiologique : grêle terminal normal, côlon normal, cæcum normal.

Examen des selles : R.A.S.

Après traitement :

Au bout de 48 heures de traitement, une selle par jour, moulée.

Disparition de la douleur, des gaz.

Appétit normal. Température normale.

9. *Mme Duc..., H.*, 63 ans.

Syndrome colitique ancien. Depuis un an, diarrhée (2 ou 3 selles liquides par jour), avec douleur du cadre.

Rectoscopie : R.A.S.

Anuscopie : hémorroïdes hémorragiques sclérosées.

Après traitement :

Amélioration de 50 p. 100 sur la diarrhée. Diminution des gaz et de la douleur de la fosse iliaque droite.

10. *M. Lev..., C.*, 38 ans.

Depuis des années, épisodes colitiques avec ballonnement et gaz, selles molles, pâteuses (de 2 à 4 par jour), sensibilité diffuse du cadre colique.

Intolérance alimentaire aux féculents, aux alcools.

Neurotonie importante.

Examen de l'abdomen : fosse iliaque gauche sensible et gargouillante.

Lavement baryté : R.A.S.

Examen des selles : normal.

Après traitement :

Transit normalisé (une selle moulée par jour), disparition de la douleur.

Persistance des gaz.

Effet durable un mois après la fin du traitement.

11. *M. Mar..., A.*, 35 ans.

Diarrhée liquide (10 selles par jour), fébrile, intermittente, chez un ancien paludéen ayant séjourné en Algérie. Deux phénomènes occlusifs, d'étiologie indéterminée.

Actuellement, en poussée diarrhéique (6 selles molles le matin).

Lavement baryté : aucune lésion.

Examen des selles : négatif.

Après traitement :

Nette amélioration, disparition de la diarrhée en 48 heures (2 ou 3 selles moulées par jour), diminution sensible des gaz. Meilleur appétit, poids en hausse.

12. *Mme Mat..., D.*, 62 ans.

Migraineuse ancienne. Syndrome dyspeptique atypique. Alternance de diarrhée et de constipation, avec cystite en période de constipation.

Depuis quinze jours, un épisode colitique aigu avec 20 selles liquides par jour, sans sang, mais avec gaz en grande quantité, douleur épigastrique et colique généralisée.

Clichés gastro-duodénaux : normaux.

Cholécystographie : vésicule ptosée, hypotonique, non lithiasique.

Lavement baryté : normal.

Examen des selles : négatif (mucine ++).

Après traitement :

Effet immédiat : diarrhée stoppée en 48 heures, selles normales.

Diminution des gaz, disparition des douleurs.

Effet durable deux mois après l'arrêt du traitement.

13. *Mme Pig..., R.*, 60 ans.

Syndrome colitique ancien de type fermentation.

2 ou 3 selles molles ou liquides tous les matins, ballonnement important et gaz.

Examen de l'abdomen : fosse iliaque droite douloureuse.

Lavement baryté : normal.

Après traitement :

Nette amélioration : disparition de la diarrhée, selles normales, disparition du ballonnement et des gaz, plus de douleur. Meilleur appétit, bon état général.

Effet durable trois mois après la fin du traitement.

14. *Mme San...*, *Ch.*, 18 ans.

Syndrome colitique ancien avec douleur généralisée du cadre colique, diarrhée post-prandiale et ballonnement. Peu de gaz. Appétit normal, pas d'intolérance alimentaire. Etat général stable, bon sommeil.

Examen des selles : R.A.S.

Après traitement :

Nette amélioration. Disparition de la douleur, disparition des gaz, meilleur appétit, mais persistance de 2 ou 3 selles liquides par jour.

Après arrêt du traitement, retour des douleurs du cadre colique et nausées.

15. *Mme Tex...*, *V.*, 74 ans.

Depuis l'enfance, syndrome diarrhéique (7 ou 8 selles par jour), sans gaz ni douleur, nécessitant parfois l'élixir parégorique.

Examen des selles : négatif à l'examen parasitologique et bactériologique.

Lavement baryté : colite spasmodique.

Après traitement :

1 ou 2 selles par jour, moulées, sans aucun trouble.

Effet durable trois mois après l'arrêt du traitement.

16. *Mme Vai...*, *P.*, 38 ans.

Syndrome dysentérique ancien (de 3 à 7 selles par jour, par poussées d'une à deux semaines), fébrile. Parallèlement, éthylisme avoué.

Neurotonie importante.

Rectoscopie : normale.

Examen de l'abdomen : sensibilité colique diffuse.

Examen des selles en 1961 : ni amibes, ni flagellés, ni œufs, absence de kystes de protozoaires et œufs d'helminthes.

Après traitement :

Disparition de la diarrhée (2 selles par jour).

Persistance du ballonnement et d'une sensibilité colique.

Bilan hépatique demandé et cure de désintoxication.

17. *Mme Mat...*, *Mar.*, 81 ans.

Hospitalisée pour syndrome diarrhéique isolé après avoir fait trois jours avant, nous dit-elle, une intoxication alimentaire avec vomissements.

5 ou 6 selles par jour, fétides, non moulées avec ténesme et épreintes ;

Sans altération marquée de l'état général ;

Température normale ;

Abdomen souple, cadre colique sensible et sonore à la percussion.

Examens complémentaires :

Numération et formule sanguines :

Globules rouges	5 400 000	Eosinophiles	2 %
— blancs	19 900	Neutrophiles	82 %
Hémoglobine	102 %	Lymphocytes	14 %
Valeur globulaire	1	Monocytes	2 %

légère hyperleucocytose à polynucléose neutrophile.

V.S. = 9—25—35.

Urée : 0,65 g/l.

Glycémie : 0,90 g/l.

Culot urinaire normal.

Absence de sels et de pigments biliaires dans les urines.

Hématies/minute urinaires < 300

Leucocytes/minute urinaires 9 300

Examen des selles : normal.

Après trois jours de traitement, les signes fonctionnels s'amendent.

Selles : 2 par jour, encore imparfaitement moulées, molles et collantes.

Après six jours de traitement : le transit s'est normalisé et la malade sort du service en bon état général, avec numération et formule sanguines :

Globules rouges	4 800 000	Eosinophiles	1 %
— blancs	8 400	Lymphocytes	23 %
Hémoglobine	93 %	Hématies/minute urinaires .	< 300
Valeur globulaire	0,9	Leucocytes/minute urinaires..	< 1 000
Polynucléaires neutrophiles	77 %		

18. *Mme Deb...*, *Bla.*, 41 ans.

Adressée pour syndrome diarrhéique isolé depuis un mois environ et épisode grippal récent, avec température à 39°, courbatures, céphalées, jugulé en quelques jours par une thérapeutique symptomatique salicylée.

Le syndrome diarrhéique, lui, continue :

4 ou 5 selles par jour ;

Quelques douleurs coliques ;

Examen de l'abdomen montrant un cadre colique sensible et une fosse iliaque droite gargouillante ;

Examen des selles : négatif ;

Lavement baryté : normal ;

Toucher rectal : prolapsus hémorroïdaire ;

Rectoscopie : normale.

Numération et formule sanguines :

Globules rouges	4 800 000	Eosinophiles	7 %
— blancs	6 000	Basophiles	1 %
Hémoglobine	91 %	Lymphocytes	25 %
Neutrophiles	64 %	Monocytes	3 %

V.S. : 17 — 40-51.

Urée : 0,50 g/l.

Glycémie : 0,80 g/l.

Hématies/minute urinaires < 200

Leucocytes — < 200

Mise au traitement, cette malade neurotonique a quelques réticences à prendre les granulés, « sensation désagréable dans la bouche et goût de vernis ».

Après quatre jours de traitement, les selles ont un aspect macroscopique normal, une par jour bien moulée. La malade, gardant une sensibilité diffuse de son abdomen, sort brutalement du service sur sa demande.

19. *Mme Bus...*, *Mar.*, 47 ans.

Originaire d'Espagne, en France depuis plus de dix ans. Entre dans le service pour syndrome colitique isolé d'apparition récente.

Température à 38 °C ;

Diarrhées faites de 4 ou 5 selles par jour, fétides, nummulaires, mais sans glaires ;

Abdomen souple, légère sensibilité de la fosse iliaque droite ;

Touchers rectal et vaginal normaux ;

Reste de l'examen clinique négatif.

Examens complémentaires :

Glycémie : 0,75 g/l.

Urée : 0,35 g/l.

V.S. = 6 — 8 — 20 mm.

Numération et formule sanguines :

Globules rouges	4 500 000	Lymphocytes	9 %
— blancs	12 800	Monocytes	5 %
Hémoglobine	90 %	Hématies/minute urinaires ..	< 300
Neutrophiles	85 %	Leucocytes/minute urinaires ..	< 300
Eosinophiles	1 %		

Examen des selles : absence de salmonellas et de shigellas, pas de parasites, ni kystes, ni œufs.

Lavement baryté : normal.

Après quatre jours de traitement le transit est régularisé.

Mais devant la persistance des douleurs abdominales et des flatulences, le traitement est poursuivi dix jours.

La malade quitte le service en parfait état.

Sa numération et sa formule sanguines sont normales.

Hématies et leucocytes/minute urinaires inférieurs à 300.

20. *Mme Pes...*, *Mar.*, 61 ans.

Apparition d'un épisode diarrhéique chez une femme atteinte d'une maladie de Parkinson traitée par Artane et Parsidol.

6 ou 7 selles par jour, non moulées.

Examen clinique négatif.

Examen coprologique négatif.

Numération et formule sanguines normales.

Hématies/minute urinaires normales.

Après dix jours de traitement :

Transit normalisé, une selle par jour bien moulée ;

Le lavement baryté, possible à ce moment-là, s'avère normal, ainsi que la numération, la formule sanguines et les hématies/minute.

21. *Mme Lec...*, *R.*, 60 ans.

Hospitalisée pour infections urinaires sévères.

Température à 39 °C, dysurie, pollakiurie et syndrome diarrhéique fait de 3 ou 4 selles par jour, sans signes cliniques particuliers.

L'examen bactériologique urinaire a montré la présence de colibacilles.

L'examen coprologique s'est avéré négatif.

L'examen sanguin montre une légère leucocytose à 9 800 globules blancs avec une polynucléose neutrophile à 80 p. 100.

La malade fut mise à un double traitement :

1° 400 mg de N5 H8 Q, soit 8 comprimés de 50 mg (nibiol) en trois prises par jour pour l'infection urinaire ;

2° Granulé de charbon de N5 H8 Q, trois cuillerées à dessert par jour.

Après cinq jours de traitement, les signes urinaires disparurent, la malade étant apyrétique, tandis que le syndrome diarrhéique persistait.

Après dix jours de traitement, l'examen des urines est normal ; les selles, deux par jour, bien que moins liquides, sont encore mal moulées.

Le traitement est arrêté du fait de « sensation désagréable à la déglutition du granulé » donnant des nausées.

La numération et la formule sanguines après traitement sont normales.

II. — DIARRHÉE AVEC ANOMALIE PARASITAIRE OU BACTÉRIENNE A L'EXAMEN COPROLOGIQUE

a) LAMBLIASE (7 cas).

Résumé des observations :

1. *M. Del...*, *J.*, 47 ans.

Diarrhée depuis quelques mois (3 ou 4 selles par jour), inappétence, amaigrissement modéré, quelques gaz, aucune douleur.

Examen de l'abdomen : normal.
Lavement baryté : R.A.S.
Rectoscopie : R.A.S.
Examen des selles : très importante quantité de lamblias.
Après quinze jours de traitement, amélioration clinique remarquable ;
Transit normalisé ;
Disparition des gaz ;
Retour de l'appétit.
Examen des selles : persistance des lamblias.

2. *M. Kar..., F.*, 40 ans.

Depuis dix ans, syndrome diarrhéique fait de 3 à 5 selles liquides par jour, avec ballonnement et gaz. Amaigrissement de 9 kg. Peu de douleur colique.
Intolérance alimentaire aux boissons glacées et aux féculents.
Examen de l'abdomen : côlon gauche sensible et spasmé.
Lavement baryté : colite spasmodique prédominant à gauche.
Rectoscopie : rectite congestive diffuse.
Examen des selles : fermentations acides dominantes, selles d'évacuation accélérée, présence de lamblias.
Après deux cures de granulé, diminution de la fréquence des selles de consistance normale (1 ou 2 par jour) ;
Sensible diminution des flatulences, particulièrement marquée à partir du quatrième jour de traitement ;
Aucune manifestation douloureuse subjective ;
Meilleur appétit, importante reprise de poids ;
Meilleur sommeil.
Examen des selles : *disparition des lamblias*.
Effet durable deux mois après la fin du traitement.

3. *Mme de Bor..., J.*, 22 ans.

Dysenterie amibienne ancienne, vraie, traitée il y a deux ans et guérie. Depuis trois mois, 3 selles par jour, liquides ou pâteuses, avec douleur de la fosse iliaque gauche.
Examen de l'abdomen : négatif.
Rectoscopie : R.A.S.
Examen des selles : présence de lamblias.
Après traitement : une selle par jour, disparition des gaz et des phénomènes douloureux.
Examen des selles : *disparition des lamblias*.

4. *M. Len..., M.*, 25 ans.

Trois ictères en 1958. Depuis, douleur de la fosse iliaque droite à irradiation sous-costale droite, alternance de diarrhée et de constipation avec gaz (++) et diarrhée dominante.
Eructations.
Examen : fosse iliaque droite douloureuse, vésicule biliaire douloureuse.
Lavement baryté : normal.
Rectoscopie : normale.
Examen des selles : présence de lamblias.
Après traitement :
Très nette amélioration : selles moulées (une par jour), diminution importante des gaz, ne souffre plus, meilleur appétit.
Examen de l'abdomen : négatif.
Examen des selles : *disparition des lamblias*.

5. *M. Dup...*, *A.*, 42 ans.

Depuis un an, état nauséux avec diarrhée, 2 ou 3 selles par jour (liquides ou pâteuses), quantité importante de gaz, diminution de l'appétit, gêne du flanc droit.

Examen de l'abdomen : négatif. Vésicule biliaire sensible.

Lavement baryté : normal.

Cholécystographie : normale.

Examen parasitologique des selles : présence de trichocéphales et de lamblias.

Après traitement :

Au bout de cinq à six jours de traitement, transit normalisé, disparition des nausées et des gaz, meilleur appétit.

Examen des selles : disparition des lamblias, persistance de quelques œufs de trichocéphales.

6. *Mme Del...*, 60 ans.

Diarrhée profuse et incoercible depuis quelques mois (10 à 12 selles par jour), avec amaigrissement assez important et déshydratation notable.

Echec des thérapeutiques symptomatiques habituelles.

Neurotonie importante.

Examen de l'abdomen : normal.

Nuération sanguine et formule leucocytaire normales.

Glycémie et urée normales. Amylasémie normale.

Lavement baryté : colite spasmodique.

Transit du grêle accéléré.

Examen des selles : présence de lamblias.

Après traitement :

Echec total : persistance de la diarrhée inchangée ; lamblias retrouvés, à l'examen des selles.

7. *M. Pan...*, *P.*, 57 ans.

Troubles du transit depuis deux à trois ans, avec douleur intermittente du cadre colique, douleur du flanc droit.

Nausées, amaigrissement modéré, ballonnement, gaz.

Examen de l'abdomen : cadre colique sensible, vésicule biliaire douloureuse.

Lavement baryté : normal.

Cholécystographie : normale.

Rectoscopie : R.A.S. jusqu'à 25 cm.

Examen des selles : kystes de lamblias.

Après traitement :

Transit normalisé, disparition de la douleur et des gaz, disparition des nausées.

Examen des selles : normal ; disparition des kystes de lamblias.

b) CHILOMASTIX (3 cas).

1. *M. Les...*, *F.*, 58 ans.

Diarrhée liquide depuis quatre mois (4 ou 5 selles par jour), gaz (+ +), pas de douleur.

Echec de tous les traitements symptomatiques (charbon, bismuth, sulfamides).

Examen de l'abdomen : normal.

Lavement baryté : colite spasmodique.

Rectoscopie : rectite congestive diffuse.

Examen des selles : présence de chilomastix.

Après traitement :

Quatre à cinq jours après le début du traitement, 1 ou 2 selles moulées, par jour, diminution sensible des gaz.

Examen des selles : disparition des chilomastix.

Amélioration clinique durable un mois après l'arrêt du traitement.

2. *M. Laf...*, *J.*, 27 ans.

Aucun antécédent digestif.

Diarrhée liquide depuis trois semaines (5 ou 6 selles par jour), aucune douleur.

Echec des traitements symptomatiques.

Examen de l'abdomen : normal.

Examen des selles : présence de chilomastix.

Après trois ou quatre jours de traitement, diminution des diarrhées (3 ou 4 selles par jour), selles plus formées. Au bout de dix jours de traitement, transit normalisé (1 ou 2 selles matinales, moulées).

Vingt jours après traitement : disparition des chilomastix.

3. *M. Ros...*, *J.*, 32 ans.

Depuis deux ans, deux ou trois selles quotidiennes, liquides, avec gaz abondants, douleur pelvienne à type de colique, amaigrissement non chiffré, appétit médiocre, nausées.

Neurotonie importante, insomnies.

Examen de l'abdomen : fosse iliaque droite douloureuse et gargouillante.

Examen des selles : présence de chilomastix.

Après traitement :

Effet remarquable : une selle par jour, moulée ; persistance de gaz entre les selles ; diminution de la douleur de la fosse iliaque droite.

Examen des selles : disparition des chilomastix.

c) PRÉSENCE DE STAPHYLOCOQUES PATHOGÈNES (2 cas).

1. *Mme Las...*, *Th.*, 45 ans.

Syndrome colitique évoluant depuis 1956, avec ballonnement et douleur colique quotidienne, sans trouble du transit, mais gaz (++).

Neurotonie importante.

Examen de l'abdomen : cadre colique très douloureux et spasmé.

Examen des selles : présence de staphylocoques pathogènes.

Lavement baryté : colite spasmodique.

Après traitement :

Disparition des gaz et de la douleur colique.

Examen de l'abdomen : négatif.

Examen bactériologique des selles : recherche de staphylocoques pathogènes négative.

2. *Mme Chi...*, *J.*, 27 ans. (Voir § *Proteus*.)

Diarrhée fréquente avec gaz et douleur du cadre colique. Tiraillement épigastrique avec faim douloureuse. Neurotonie importante.

Examen des selles : parasitose négative.

Culture : présence de staphylocoques pathogènes et d'importantes colonies de proteus.

Examen de l'abdomen : cadre colique douloureux.

Après traitement :

Transit normalisé avec tendance à la constipation. Disparition de la douleur, mais persistance de gaz assez abondants.

Examen bactériologique des selles : disparition des staphylocoques pathogènes et des proteus.

d) PROTEUS (2 cas).

1. *Mme Chi...*, J., 27 ans.

Voir observation n° 2 des « staphylocoques pathogènes ».

Association, chez cette malade, de staphylocoques pathogènes et de proteus.

2. *M. Tel...*, M., 49 ans.

Diarrhée fréquente avec gaz et douleur généralisée du cadre colique. Neurotonie importante.

Examen bactériologique des selles : nombreuses colonies de proteus, R.A.S. par ailleurs.

Après traitement :

Amélioration clinique : transit normalisé, disparition des gaz et de la douleur.

Examen des selles : disparition des proteus.

e) COLIBACILLES.

Trois cas où l'examen bactériologique des selles a mis en évidence une proportion anormale de colibacilles dans les selles (de 80 à 90 p. 100).

1. *M. Bot...*, A., 55 ans.

Depuis trois ans, douleur de la fosse iliaque droite, nausées, vomissements, diarrhée, amaigrissement de 11 kg.

Examen des selles : pas de parasites, pas de B.K., 85 p. 100 de colibacilles à l'examen bactériologique.

Examen de l'abdomen : fosse iliaque droite douloureuse.

Lavement baryté : normal.

Après traitement :

Deux selles normales par jour, disparition de la diarrhée, régression de la douleur de la fosse iliaque droite.

Examen bactériologique des selles : 60 p. 100 de colibacilles.

2. *M. Bre...*, A., 35 ans.

Syndrome colitique très ancien, avec diarrhée, douleur de la fosse iliaque droite, ballonnement et nausées en période douloureuse.

Cystite fréquente. Antécédent de néphrectomie gauche, en 1954, pour bacillose.

Examen clinique : cadre colique très douloureux.

Lavement baryté : colite spasmodique.

Cholécystographie : vésicule biliaire hypotonique.

Examen bactériologique des selles : 90 p. 100 de colibacilles.

Examen bactériologique d'urine : présence de colibacilles.

Après traitement :

1 ou 2 selles par jour, moulées. Disparition des douleurs coliques, disparition des gaz, persistance d'une importante neurotonie.

Examen bactériologique des selles : persistance d'une importante proportion de colibacilles (85 p. 100).

Examen bactériologique d'urine :

Deux mois après l'arrêt du traitement, présence de colibacilles.

3. Mme de B..., 33 ans.

Antécédent de colite remontant à un accouchement il y a douze ans, avec diarrhée fréquente, poussées fébriles, gaz (++), douleur du cadre colique et importants phénomènes de cystite.

Echec des thérapeutiques habituelles.

Examen bactériologique des selles : 90 p. 100 de colibacilles.

Examen bactériologique d'urine : présence de colibacilles après culture.

Après quinze jours de traitement :

Amélioration subjective considérable. Transit normalisé, disparition de la douleur, diminution des gaz.

Examen bactériologique des selles : 60 p. 100 de colibacilles.

Examen bactériologique d'urine : urine stérile.

f) ENTAMÆBA COLI (3 cas).

1. M. Cun..., A., 42 ans, ancien déporté.

Syndrome diarrhéique depuis sa déportation, avec flatulences et douleur généralisée du cadre colique.

Examen de l'abdomen : cadre colique douloureux.

Lavement baryté : dolichocôlon pelvien.

Examen des selles : très nombreux kystes d'*Entamæba coli*.

Après traitement :

Une selle par jour, moulée. Au bout de cinq à six jours de traitement, disparition totale des gaz et très nette diminution de la douleur.

Examen des selles : négatif.

2. M. Roz..., R., 28 ans.

Diarrhée depuis cinq à six ans, avec syndrome de colite de fermentation, ballonnement et gaz.

Examen de l'abdomen : normal.

Examen des selles : kystes d'*Entamæba coli*.

Après traitement :

Effet très net sur le transit (une selle par jour), diminution sensible du ballonnement et des gaz.

Examen des selles : disparition des kystes d'*Entamæba coli*.

3. M. Jeh..., L., 68 ans.

Syndrome colitique ancien avec diarrhée dominante, douleur de la fosse iliaque gauche, ballonnement et gaz, sans altération de l'état général.

Examen de l'abdomen : côlon gauche sensible.

Lavement baryté : normal.

Rectoscopie : normale.

Examen des selles : présence d'*Entamæba coli*.

Après traitement :

Transit normalisé. Disparition du ballonnement et des gaz.

Persistance d'une sensibilité de la fosse iliaque gauche.

Examen des selles : disparition des *Entamæba coli*.

g) COLITES POSTAMIBIENNES (5 observations).

1. *Mme de Bor...*, J., 22 ans.

Voir chapitre « Lambliaze », observation n° 3.

2. *M. Pre...*, M., 42 ans.

Antécédent d'amibiase confirmée il y a dix ans.

Depuis cette date, alternance de diarrhée et de constipation.

Douleur intermittente de la fosse iliaque gauche. Nausées, ballonnement et gaz (+ +).

Lavement baryté : colite gauche.

Examen des selles : R.A.S.

Après traitement :

Diminution de la douleur et des gaz ;

Persistance des selles non moulées et des nausées.

3. *M. Chi...*, M., 32 ans.

Dysenterie amibienne certaine en Algérie, il y a huit ans, traitée par l'émétine.

Depuis cette date, syndrome de colite gauche avec alternance de diarrhée et de constipation, ballonnement et gaz. Douleur de la fosse iliaque gauche.

Examen des selles après réactivation : recherche d'amibes négative.

Après traitement :

Transit normalisé. Disparition du ballonnement et des gaz. Disparition de la douleur du cadre colique. Effet durable.

4. *Mme Rob...*, L., 37 ans.

Antécédent d'amibiase confirmée, traitée par l'émétine, il y a dix ans.

Un épisode colitique récent avec diarrhée et douleur prédominante de la fosse iliaque droite.

Examen de l'abdomen : côlon droit douloureux.

Examen des selles : négatif.

Après traitement :

Selles plus régulières, formées, de consistance normale. Diminution considérable des gaz. Disparition de la douleur. Appétit excellent. Puis, à la suite d'un écart de régime, et malgré la poursuite du traitement, un épisode diarrhéique de 48 heures, après ingestion massive de féculents, tout étant rentré dans l'ordre dans les 48 heures suivantes. Amélioration durable.

5. *M. Bon...*, M., 28 ans.

En 1957, séjour en Algérie, amibiase traitée par l'émétine.

Depuis cette date, alternance de diarrhée et de constipation.

Ballonnement et gaz.

Examen de l'abdomen : fosse iliaque droite sensible.

Rectoscopie normale jusqu'à 20 cm.

Numération et formule sanguines : normales.

Examen des selles après réactivation : pas de parasites.

Après traitement :

Selles régulières, moulées ou pâteuses (1 ou 2 par jour). Disparition de la douleur et des gaz. Appétit normal. Bon état général.

Effet durable deux mois après le traitement.

RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS

1. — DIARRHÉE AVEC EXAMEN DE SELLES NORMAL.

Types d'affections	Nombre de cas	RÉSULTATS		
		Excellents	Bons	Médiocres
Colopathies avec signes radiologiques (sigmoïdite - diverticulose - hémicolectomie - méga- et dolichocôlon - colite hyperspasmodique) ..	21	12	6	3
Syndrome diarrhéique sans signes radiologiques de colite.	21	9	6	6
Total.....	42	21	12	9

2. — DIARRHÉE AVEC ANOMALIE PARASITAIRE OU BACTÉRIENNE A L'EXAMEN COPROLOGIQUE.

Types d'affections	Nombre de cas	RÉSULTATS	
		Excellents	Médiocres
Diarrhée avec lambliaze ..	7	6	1
Diarrhée avec chilomastix.	3	3	0
Diarrhée avec staphylocoques pathogènes	2	2	0
Diarrhée avec proteus.....	2	2	0
Diarrhée avec colibacilles ..	3	3	0
Diarrhée avec <i>Entamæba coli</i>	3	3	0
Diarrhée avec colite post-amibienne	5	4	1
Total.....	25	23	2

INTERPRÉTATION DES OBSERVATIONS

1. POSOLOGIE.

La plupart des malades ont reçu chaque jour une cuillerée à dessert après chacun des deux principaux repas, parfois 3 par jour alors spécifiées dans le détail des observations.

2. ACTIVITÉ DU PRODUIT.

a) Sur 64 malades présentant des troubles du transit à type de diarrhée :

47 ont obtenu en 3 à 7 jours un transit normal ;

11 ont constaté une nette amélioration de leur transit (pas plus de deux selles par jour bien moulées) ;

6 n'ont constaté aucune amélioration.

Le pourcentage global d'effets positifs sur le transit (résultats excellents et bons) est de l'ordre de 90 p. 100.

b) Sur 50 malades se plaignant de ballonnement avec gaz gênants, accompagnant les troubles du transit :

27 ont constaté une disparition totale du ballonnement et des gaz ;

14 ont constaté une très sensible amélioration de ces symptômes ;

9 n'ont eu aucune amélioration.

Le pourcentage global d'effets positifs sur le ballonnement et les flatulences se chiffre à 82 p. 100.

c) Sur 47 malades se plaignant de douleurs du cadre colique, parallèlement à leur syndrome diarrhéique :

29 ont constaté en quelques jours la disparition totale de l'élément douloureux ;

10 ont été très sensiblement améliorés ;

8 n'ont obtenu aucune amélioration.

Ici, le pourcentage global d'effets positifs peut se chiffrer à 83 p. 100.

d) Enfin, 22 malades se plaignaient, parallèlement à leur syndrome diarrhéique, de troubles de l'état général (anorexie, amaigrissement, asthénie) :

20, après traitement, ont constaté un meilleur appétit, une prise de poids ;

Chez les 2 autres aucune amélioration.

3. TOLÉRANCE.

La tolérance sur le plan général a été dans l'ensemble remarquable. Une malade a présenté une réaction de type allergique ayant rétrocédé dès l'arrêt du médicament, deux malades ont eu des difficultés à prendre les granulés, l'une leur trouvant un goût de vernis, l'autre présentant des nausées.

CONCLUSIONS

Dans les syndromes colitiques avec accélération du transit intestinal (s'accompagnant ou non d'anomalie parasitaire ou bactérienne à l'examen coprologique), avec ou sans signes radiologiques, le produit que nous venons d'étudier :

- Exerce une action antibactérienne certaine (en particulier, sur le staphylocoque pathogène, le proteus et le colibacille) ;
- Régularise le transit dans 90 % des cas en donnant des selles de consistance et d'aspect normaux ;
- Réduit le ballonnement et les gaz dans plus de 80 % des cas et par suite possède une action antalgique nette ;
- Possède une action parasiticide contrôlée sur certains protozoaires.

Vu :
Le Doyen,
L. BINET.

Vu :
Le Président de la thèse,
L. DE GENNES.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BERG R., *Die analytische Verwendung von o-oxychinolin und seiner Derivate*, 1933.
 - [2] HOLLINGSHEAD R.G.W., *Oxine and its Derivatives*, 4 vol., 1954.
 - [3] LIPPMANN E. et FLEISSNER F., *Mh. Chem.*, 1888.
 - [4] RIGGLER N.E. et GREATHOUSE G.A., *Ind. Eng. Chem.*, **33**, 693, 1941.
 - [5] HATA S., *Kitasato Arch. Exptl. Med.*, 1932.
 - [6] KUSS R. et ROMETTI A., Action de la nitro-5 hydroxy-8 quinoléine sur les affections urinaires, *La Presse Médicale*, **70**, 1131, 1962.
 - [7] MUELLER H.D., Research on the germ inhibition and toxicity of 8 hydro-quinoléine derivatives and their suitability as preservatives, *Pharmazie*, **16**, 262, 5 mai 1961.
 - [8] HESELTINE W.W. et CAMPBELL P.J., *J. Trop. Med. Hyg.*, **63**, juillet 1960.
 - [9] ZSOLNAI T., Versuche zur Entdeckung neuer fungistatika 8 hydroxy-chinolin Derivate, nitroso verbindungen und oxyme. *Bio. Ph.*, **7**, 195-220, août 1961.
 - [10] CORADA M.E., *Dia. Med.*, **33**, 1466-8, juillet 1961.
 - [11] CAVIER R., *Thérapeutique* **36**, 399-402, mai 1960.
 - [12] ALBERT A., GIBSON M.I. et RUBBO S.D., *Brit. J. Expt. Path.*, **34**, 119, 1953
 - [13] BAICHWAL R.S., JHAVERI S.C. et KHORANA M.L., *J. Sci. Ind. Research*, **10**, 498, 1951.
 - [14] WOODOCK D. et ROGERS V.W., *J. Chem. Soc.*, 685, 1958.
 - [15] ADAMS J.B. et HOBBS M., *J. Pharm. and Pharmacol.*, **10**, 516, 1958.
 - [16] MOREAU L. et REVEILLAUD J.J., *Vie Méd.*, **43**, 5, 1962.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	1
Historique	5
Caractéristiques chimiques	8
Etude bactériologique	13
Etude de la tolérance	22
Essais cliniques. — Observations	30
Interprétation des observations	50
Conclusions	51
Bibliographie	52

IMPRIMERIE
GUILLEMOT ET DE LAMOTHE
11, RUE CAIL, 11
PARIS (1^{er})

